

**TRATAT DE MEDICINĂ  
NEUROLOGIE**





# TRATAT DE MEDICINĂ

## NEUROLOGIE

Editat de: D. J. Weatherall, J. G. G. Ledingham și D. A. Warrell

*Traducere din limba engleză, după ediția a treia:*

Coordonator: V. Apostol



**EDITURA TEHNICĂ**  
**București, 2000**

© D.J. Weatherall, J. G. G. Ledingham, and D.A. Warrell, 1983, 1987, 1996.

This translation of THE OXFORD TEXTBOOK OF MEDICINE THIRD EDITION originally published in English in 1996 is published by arrangement with Oxford University Press.

Această traducere a cărții „TRATAT DE MEDICINĂ OXFORD” s-a făcut după ediția a III-a publicată în engleză, în 1996, cu acordul Oxford University Press.

**Ediție în limba română Copyright © 2000, S.C. Editura Tehnică S.A.**

Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate editurii

Adresa: **S.C. Editura Tehnică S. A.**

Piața Presei Libere 1

33 București, România

cod 71341

Redactor: **Olga Stoian**

Tehnoredactor: **Andreea Staicu**

Procesare PC: **Mariana Gheorghiu**

Coperta: **Simona Dumitrescu**

**Vlad Oancea**

---

Bun de tipar: 10.07.2000

Coli tipo: 54,5

C.Z.: 616.8

ISBN: 973-31-1205-4

---



## Prefață

*Prezentul volum reprezintă traducerea în limba română a capitolelor 24 (Neurologia) și 25 (Bolile musculaturii voluntare) din „Oxford Textbook of Medicine”, ediția a III-a, din 1995.*

*Valoarea științifică a acestui tratat care însumează 33 de capitole cuprinse în aproape 4500 de pagini este remarcabilă nu numai prin sistematizarea unei uriașe cantități de informații cu mare relevanță pentru știința medicală actuală, ci și prin actualizarea acestor date într-un domeniu aflat în permanentă evoluție.*

*Personalități ilustre ale medicinei britanice din domeniul neurologiei și al bolilor musculare prezintă în mod atractiv subcapitolele care alcătuiesc acest volum. Ordonarea datelor clasice și recente, îmbinarea și expunerea lor clară sunt tot atâtea motive de satisfacție pe care sperăm ca și cititorul de limbă română să le regăsească în prezenta traducere, care s-a dorit a fi cât mai fidelă, respectând spiritul și, de câte ori a fost posibil, litera originalului. Dacă am reușit în această încercare, suntem convinși că am îndeplinit un act de cultură medicală necesar în literatura românească de specialitate.*

*Volumul prezent se adresează medicilor neurologi și celor de alte specialități care doresc să-și actualizeze cunoștințele din domeniu, dar mai ales studenților în medicină și rezidenților care fac primii pași în lumea științifică a profesiei medicale. Pe structura acestei lecturi de bază, completată în urma consultării permanente a revistelor științifice de profil, se poate dobândi o înaltă competență neurologică, fără de care practica de fiecare zi în folosul bolnavilor rămâne o iluzie periculoasă.*

Dr. Virgil Apostol,  
coordonatorul științific al traducerii  
din limba engleză

Traducerea din limba engleză îngrijită de dr. **Virgil Apostol**, medic primar neurolog, doctor în științe medicale, în colaborare cu un colectiv din *Clinica Neurologică a Spitalului Universitar „N. Gh. Lupu”*, București, alcătuit din: dr. **Dan-Mihai Pasatta** (subcap. 2.1-2.6; 4.1-4.3), dr. **Elena Constantinescu** (subcap. 3.9-3.11; cap.10), dr. **Carolina Gubavu-Ionete** (subcap. 15.1-15.5), dr. **Ioana Crețescu** (subcap. 3.1-3.3; cap. 18), dr. **Sanda Nica** (cap. 14; 16; subcap.17.1), dr. **Inimioara Cojocaru** (subcap. 3.7-3.8; 4.4-4.5; 7.1-7.5), dr. **Mădălina Stanciu** (cap. 5; 8; 9), dr. **Mircea Oprică** (subcap. 3.4-3.6) și cu participarea medicului rezident în neurologie **Adina Petre** și a studentului în medicină **Mihai V. Apostol**.



# Cuprins

<b>1. Introducere.....</b>	
Bibliografie.....	
<b>2. Investigații.....</b>	
2.1. Principii de neuroradiologie	
Bibliografie.....	
2.2. Electroencefalografia.....	
Bibliografie.....	
2.3. Potențiale evocate.....	
Bibliografie.....	
2.4. Investigația căilor motorii centrale; stimularea cerebrală magnetică .....	
Bibliografie.....	
2.5. Investigația electrofiziologică a sistemului nervos periferic .....	
Bibliografie.....	
2.6. Puncția lombară .....	
Bibliografie.....	
<b>3. Organizarea creierului și trăsăturile     disfuncțiilor cerebrale.....</b>	
3.1. Tulburări ale funcțiilor cerebrale superioare .....	
Bibliografie.....	
3.2. Sistemele motorii și senzitive, mezencefalul și trunchiul cerebral .....	
Bibliografie.....	
3.3. Structurile subcorticale - cerebelul, talamusul și ganglionii bazali.....	
Bibliografie.....	
3.4. Căile vizuale .....	
Bibliografie.....	
3.5. Nervul cranian VIII (acustico-vestibular) .....	
Bibliografie.....	
3.6. Alți nervi cranieni .....	
Bibliografie.....	
3.7. Sistemul nervos autonom.....	
Bibliografie.....	
3.8. Problemele respiratorii în bolile neurologice.....	
Bibliografie.....	
3.9. Măduva spinării .....	
Bibliografie.....	
3.10. Leziunile medulare și îngrijirea paraplegiei .....	
Bibliografie.....	
3.11. Suferințele rădăcinilor nervilor spinali.....	
Bibliografie.....	
<b>4. Tulburări ale conștienței.....</b>	
4.1. Epilepsia la copil și la adult.....	
Bibliografie.....	
4.2. Sincopa .....	
Bibliografie.....	
4.3. Narcolepsia și tulburările de somn înrudite .....	
Bibliografie.....	
4.4. Coma.....	
Bibliografie.....	
4.5. Moartea cerebrală și starea vegetativă.....	
Bibliografie.....	
<b>5. Durerea: fiziopatologie și tratament .....</b>	
Bibliografie.....	
<b>6. Bolile cerebrovasculare .....</b>	
Bibliografie.....	
<b>7. Demența.....</b>	
7.1. Introducere .....	
Bibliografie.....	
7.2. Boala Alzheimer.....	
Bibliografie.....	
7.3. Boala Pick.....	
Bibliografie.....	
7.4. Bolile determinate de prioni .....	
Bibliografie.....	
7.5. Boala Kuru.....	
Bibliografie.....	
<b>8. Bolile transmise genetic .....</b>	
Bibliografie.....	
<b>9. Bolile demielinizante ale sistemului nervos central.....</b>	
Bibliografie.....	
<b>10. Tulburările motilității .....</b>	
Bibliografie.....	
<b>11. Durerea de cap .....</b>	
Bibliografie.....	
<b>12. Tumori intracraniene .....</b>	
Bibliografie.....	
<b>13. Hipertensiunea intracraniană benignă.....</b>	
Bibliografie.....	



<b>14. Traumatisme craniocerebrale.....</b>	<b>20. Tulburări neurologice datorate agenților fizici .....</b>
Bibliografie.....	Bibliografie.....
<b>15. Infecțiile sistemului nervos central -</b>	<b>21. Complicațiile neurologice ale bolilor sistemice.....</b>
prezentare clinică .....	Bibliografie.....
15.1. Meningitele bacteriene .....	<b>22. Bolile musculaturii voluntare.....</b>
Bibliografie.....	22.1. Introducere .....
15.2. Infecțiile virale ale sistemului nervos central .....	Bibliografie.....
Bibliografie.....	22.2. Distrofiile musculare .....
15.3. Manifestările neurologice ale infecției	Bibliografie.....
cu virusul imunodeficienței umane tip I.....	22.3. Sindromul copilului moale.....
Bibliografie.....	Bibliografie.....
15.4. Abcese intracraniene.....	22.4. Tulburări miotonice.....
Bibliografie.....	Bibliografie.....
15.5. Neurosifilisul .....	22.5. Miopatiile inflamatorii.....
Bibliografie.....	Bibliografie.....
<b>16. Bolile neuronului motor .....</b>	22.6. Alte boli musculare.....
Bibliografie.....	Bibliografie.....
<b>17. Neuropatia periferică.....</b>	22.7. Tulburări ale transmisiei mitocondriale.....
17.1. Sindromul POEMS.....	Bibliografie.....
Bibliografie.....	22.8. Miopatiile metabolice și endocrine .....
<b>18. Anomalii de dezvoltare ale sistemului nervos.....</b>	Bibliografie.....
Bibliografie.....	22.9. Miopatiile și encefalopatiile mitocondriale.....
<b>19. Tulburări metabolice și carentiale ale</b>	Bibliografie.....
<b>sistemului nervos.....</b>	22.10. Piomiozitele tropicale (miozitele tropicale) .....
Bibliografie.....	Bibliografie.....
	<b>Index .....</b>



# 1.Introducere

J. NEWSOM - DAVIS ȘI M. DONAGHY  
( Traducerea: Virgil Apostol )

Punctele de vedere tradiționale conform cărora diagnosticul neurologic necesită o abilitate medicală deosebită și că bolile neurologice sunt în general de cauză necunoscută și sunt netratabile pierd din ce în ce mai mult din valabilitate. Deși istoricul bolii continuă să direcționeze examinarea clinică și investigarea pacientului, creșterea preciziei diagnostice se bazează pe tehnici de investigație recent descoperite. Descifrarea etiologiei bolilor neurologice la care au participat cercetări de genetică și imunologie au permis apariția unor noi posibilități terapeutice. Perspectivile multor bolnavi neurologici s-au îmbunătățit; în mod corespunzător, practica neurologică tinde să se transforme din una clinică în una ambulatorie, mai ales în privința îngrijirii de lungă durată.

## Epidemiologie

În Marea Britanie, în fiecare an, 9,5% din populație consultă medicul generalist într-o problemă neurologică și aproape 7% dintre aceștia sunt îndrumați într-un spital de specialitate. Cele mai frecvente suferințe pentru care este solicitat neurologul sunt, în ordinea frecvenței, următoarele: durerea de cap, epilepsia sau alte stări de suspendare temporară a conștienței, suferințele nervilor periferici sau radiculare, bolile cerebrovasculare, anxietatea, depresia și tulburări ale personalității, scleroza multiplă, tulburările motilității, demența. Dar, neurologul trebuie să fie capabil să recunoască o mulțime de alte tulburări mult mai rare ca, de exemplu, tumori ale sistemului nervos, boli imunologice și cu transmisie genetică, neuroinfecții. Unele din aceste boli mai rare necesită terapii specializate, sfat genetic, aprecieri prognostice. Tabelul 1.1 ilustrează incidența și prevalența unor boli neurologice, cifre existente în banca de date a Clinicii Mayo.

**Tabelul 1.1. Media anuală aproximativă a incidenței și prevalenței bolilor neurologice la 100 000 locuitori în emisfera vestică (modificată după Kurland, 1980)**

	Incidență	Prevalență
Boli cerebrovasculare	200	500
Epilepsie	40	500
Paralizie facială periferică Bell	20	—
Parkinsonism	20	200
Tumori cerebrale primitive	10	40
Scleroză multiplă	2	50
Sindrom Guillain - Barré	1	0
Boala neuronului motor	1	5
Corea Huntington	0,5	6
Polimiozite	0,5	6
Miastenia gravis	0,4	8
Boala Charcot - Marie - Tooth	—	2
Ataxia Friedreich	—	1

## Diagnosticul clinic

Anamneza este baza diagnosticului neurologic. Modul de apariție și ritmul agravării unui simptom este fundamental pentru aprecierea procesului patologic. Debuturi bruște, ictale, au loc în atacuri vasculare cerebrale și în epilepsii; o progresie lentă a simptomelor este caracteristică tumorilor și bolilor neurodegenerative; alternanța între acutizări și remisiuni este tipică pentru scleroza multiplă și alte boli neurologice inflamatorii. Multe boli neurologice sunt caracterizate prin simptome "negative" (de deficit) care implică pierderea unor funcții normale. Simptomele "pozitive" pot sugera diagnostice specifice, de exemplu convulsiile pentru unele epilepsii, un anumit tip de tremor pentru boala Parkinson. Martorii oculari sau anturajul bolnavului pot aduce date importante despre suferința acestuia dacă este vorba de o anume criză de epilepsie sau de instalarea unei demențe. Deseori, simptomele specifice trebuie căutate întrebând bolnavul sau anturajul fără însă ca medicul să influențeze în vreun fel răspunsul acestora.

De obicei, examinarea neurologică confirmă informațiile anticipate de anamneză. Examenul obiectiv este valoros pentru a determina, de exemplu, originea anatomică a unei scăderi de forță musculară. Descoperirea neașteptată a unui semn obiectiv anormal cum ar fi răspunsul plantar în extensie sau edemul papilar vor modifica crucial sugestiile anamnestică cum ar fi deficitul motorii funcționale (psihogene) sau o cefalee benignă ce urmează unei stări de încordare psihică. Bolnavii cu suferințe psihogene sau cu boli neurologice cu simptomatologie psihogenă supraadăugată vor da răspunsuri inconsistente la testările examenului neurologic obiectiv sau vor avea abilități motorii discrepante observate la mers, îmbrăcare, diverse teste motorii.

Într-o fază ulterioară a examinării, recomandarea unor investigații paraclinice poate avea efecte imprevizibile asupra psihicului bolnavului. De exemplu, simpla recomandare pentru efectuarea unei examinări CT cerebrale (tomografie axială computerizată cerebrală) poate relaxa bolnavul din punct de vedere psihic sau, dimpotrivă, îl poate speria considerând că medicul are în vedere o suferință neurologică serioasă. Investigarea antecedentelor heredocolaterale neurologice este dificilă la bolnavi cu arbore genealogic incomplet cunoscut de aceștia sau de familiile acestora. Vorbind pacientului, atunci când este cazul, de o boală progresivă cu invalidări viitoare sau cu evoluție fatală, trebuie împletită cu grijă onestitatea medicală cu compasiunea medicului. Conspirația cu rudele bolnavului, secretul unei boli fatale față de bolnav trebuie evitate deoarece mai târziu, în evoluție, când bolnavul are nevoie de un anumit tip de relații interumane, va avea o încredere erodată în semenii săi. Confruntarea medic - bolnav de tip deschis este rareori benefică pentru bolnavi cu suferințe psihogene; în aceste cazuri, mai benefică este asigurarea bolnavului că nu există date obiective care să susțină un diagnostic de boală gravă, iar un tratament antidepresiv al unei posibile depresii ar trebui administrat.



## Invalidități în bolile neurologice

Bolile neurologice constituie o cauză majoră pentru invalidări de lungă durată. Iată câteva exemple: traumatismele craniocerebrale, sechelele după boli vasculare cerebrale, scleroza multiplă, paraliziile de diferite etiologii, epilepsiile. Tehnicile de reabilitare explorează ce ar putea fi făcut pentru corectarea unor tulburări cognitive rezultate din afectarea structurală a creierului de cauză neurologică. Alegerea între tratamentul în clinici de reabilitare și reabilitarea la domiciliul bolnavului depinde de facilitățile de care acesta dispune la domiciliu în raport cu gradul său de invalidare. În mod ideal, tratamentul recuperator ar trebui făcut de o echipă care să includă specialiști în reeducarea vorbirii, în terapie ocupațională, fizioterapeuți, infirmiere, asistenți sociali, toți coordonați de un medic specializat în recuperarea bolnavilor neurologici. De asemenea, reprezentanți ai unor instituții caritabile pot avea un aport suplimentar important mai ales în procurarea unui echipament care să minimizeze disconfortul sechelelor neurologice. Multe boli neurologice nu permit pacienților să conducă în siguranță autovehicule, ceea ce influențează profund relațiile sociale și profesionale ale acestora; este cazul bolnavilor cu epilepsie sau cu sechele după boli cerebrovasculare. Această interdicție trebuie explicată cu grijă bolnavului pentru a nu îi produce stări suplimentare de frustrare.

## Progrese recente

În ultimii ani, dezvoltarea tehnicilor de neuroimagică a revoluționat acuratețea diagnosticului bolilor sistemului nervos central. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) completează tomografia axială computerizată (CT) în obținerea unui diagnostic precis în neurochirurgie și neurologie. RMN reduce în mod substanțial practica unor investigații invazive neurologice sau neurochirurgicale, ca mielografia, și permite vizualizarea unor structuri ale sistemului nervos care altădată rămăneau obscure din punct de vedere al investigațiilor paraclinice. RMN cu administrare de gadolinium poate releva defecte ale barierei hemato-encefalice în scleroza multiplă, și permite cu siguranță aprecierea progresiei bolii, pe de o parte, și a eficienței tratamentului, pe de altă parte. Ca instrument pentru cercetarea clinică, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) poate deosebi procesele degenerative cerebrale corticale de cele subcorticele și poate elucida mecanismele fiziopatologice ale distrugerii parenchimului cerebral în bolile vasculare și în alte leziuni cerebrale focale. Unele din aceste posibilități diagnostice le poate avea o tehnică mai puțin scumpă și deci mai ușor disponibilă numită tomografie computerizată cu emisie de fotoni (SPECT).

Stimularea magnetică a creierului dă neurofiziologului și/sau clinicianului posibilitatea de a studia conducerea motorie în structuri cerebrale și medulare; se pot astfel stabili sediul și natura leziunilor în căile motorii într-o modalitate analoagă cu studiul conducerii nervoase din nervii periferici. Dezvoltarea electromiografiei (EMG) pe fibră unică și, mai ales, realizarea EMG cu stimularea de fibră unică a permis realizarea celor mai fine metode de studiu a transmisiei neuromusculare.

Date recente de genetică moleculară pot ajuta la stabilirea diagnosticului în boli ca: forme familiale de boală Alzheimer (o mutație în gena pentru sinteza proteinei precursoră amiloidului), encefalopatii spongiforme ca boala Creutzfeldt-Jakob (mutații în gena proteinei prionice), scleroza laterală amiotrofică familială (anomalii ale genei superoxid dismutazei), boala Charcot-Marie-Tooth (reduplicarea unei gene a cromozomului 17) și distrofia musculară tip Duchenne și Becker (lipsuri în gena distrofinei). Amplificări anormale ale unor repetări de trinucleotide particulare au loc în atrofia musculară bulbospinală X-legată, sindromul X-fragil și în distrofia miotonică. Lipsuri ale ADN mitochondrial constituie baze moleculare pe care apar atrofia optică Leber, encefalopatia necrozantă infantilă Leigh și miopatiile mitochondriale.

Imunologia se dovedește de neprețuit atât pentru diagnostic, cât și pentru urmărirea evoluției unor boli sub tratament. Testările anticorpilor oferă informații diagnostice în neuropatiile periferice imunomediante, în miastenii, în manifestări paraneoplazice care afectează sistemul nervos central și/sau periferic. Imunocitochimia este un mijloc esențial de diagnostic în unele sindroame neurologice paraneoplazice și în boli musculare inflamatorii. Plasmafereza, care reduce concentrația unor factori umorali agresivi, permite scurtarea evoluției și convalescenței în sindromul Guillain-Barré și oferă ameliorări, în general de scurtă durată, într-un număr de boli autoagresive. Terapia medicamentoasă imunosupresoare a îmbunătățit prognosticul la pacienții cu boli grave autoimune cronice ca miastenia gravis, neuropatia demielinizantă inflamatorie cronică, vasculite ale sistemului nervos și polimiozite.

Un progres major în unele boli extrapiramidale l-a constituit injectarea localizată de toxină botulinică (în torticolis spasmodic, blefarospasm). În boala Parkinson, un inhibitor de monoaminooxidază de tip B, numit L-deprenyl, pare să încetinească progresia bolii și să întârzie astfel necesitatea administrării tratamentului substitutiv cu L-dopa. O speranță pentru un tratament mai eficient și de lungă durată al bolii Parkinson o constituie heterotransplantul stereotaxic al unor celule secretante de dopamină în nucleul caudat al pacientului. Încercările terapeutice cu sumatriptan, un antagonist de 5-hidroxitriptamină, sugerează eficiența acestuia în atacurile migrenoase, una din cele mai comune suferințe pentru care pacienții se prezintă la medicul neurolog.

O mai deplină înțelegere a bolilor neurologice și, ca un corolar, descoperirea de noi tratamente eficiente rămân obiectivele majore pentru viitor. Progresele viitoare depind de strânsa legătură dintre clinică și cercetarea de laborator.

## Bibliografie

- Hopkins, A. (1989). *Lessons for neurologists from the United Kingdom Third National Morbidity Survey*. În: *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 52, 430-3.
- Kurland, L.T. (1980). *The contribution of the Mayo Clinic generalized diagnostic index to neuroepidemiology in the United States*. În: *Clinical neuroepidemiology*, (ed.F.C. Rose), Chapter 5. Pitman Medical, Tunbridge Wells.
- Medical aspects of fitness to drive* (1985), (4th ed.), HMSO, London.



## 2. Investigații

### 2.1. Principii de neuroradiologie

I. ISHERWOOD, A. JACKSON

(Traducerea: D. M. Psatta)

În decursul ultimei decade s-a înregistrat un progres rapid în neuroradiologie, iar noile metode de imagistică au avut un impact adânc asupra practicii clinice. Căutarea unei metode pentru a pune în evidență țesutul nervos direct *in vivo* s-a realizat, în mare măsură, cu concursul larg al tomografiei axiale computerizate (CT) și al imagisticii prin rezonanță magnetică nucleară (RMN). Progresul remarcabil al tehnicilor de terapie endovasculară a extins rolul neuroradiologiei la tratamentul tulburărilor cerebrovasculare. Metodologia diagnostică și terapeutică este azi mai complexă decât oricând, iar cunoașterea valorii, limitelor și rolului potențial în manipularea clinică a diverselor metode disponibile este esențială pentru clinicienii neurologi.

### Patologia intracraniană

#### Radiografia

Prezența CT în majoritatea unităților neuroradiologice a dus la reevaluarea rolului radiografiei craniene convenționale, deși importanța ei în investigarea traumatismelor craniofaciale și în evidențierea leziunilor pituitare a rămas neschimbată.

Incidențele radiografice fundamentale includ o incidență laterală, o incidență posteroanterioră cu o înclinare caudală de 20° a tubului, una semiaxială cu o înclinare caudală de 30° a tubului (incidența Towne) și una submentoverticală sau bazală. Proiecții radiografice suplimentare, inclusiv tomografia simplă, pot fi necesare pentru a demonstra existența unor modificări structurale localizate.

Tomografia simplă este o metodă de a prezenta un singur plan din țesut, estompând structurile de deasupra și de dedesubt. Imaginea este obținută prin mișcarea opusă și egală a tubului de raze X și a filmului. O asemenea mișcare este în mod obișnuit lineară, dar poate fi complexă, circulară, eliptică sau hipocicloidală. Amplitudinea mișcării determină grosimea planului focal, care poate fi redus până la 1–2 mm. Tomografia simplă poate oferi imagini excelente ale structurilor osoase fine, în special ale stâncii temporale și ale aparatului auditiv. Ea a fost înlocuită în majoritatea centrelor neuroradiologice cu CT de rezoluție înaltă.

#### Tomografia axială computerizată (CT)

În CT, filmul este înlocuit cu detectori sensibili care se mișcă sincron cu un fascicul de raze X convergent, direcționat către o felie îngustă de țesut. Măsurătorile precise, multiple, ale cantității de radiație transmise sunt prelucrate de un calculator, pentru a produce informație asupra unor foarte mici volume de țesut (voxeli) din felia investigată. Grosimea feliei este cuprinsă de obicei între 1,5 și 12 mm iar secțiunea unui voxel este mai mică de

1mm/1mm, ceea ce reprezintă pe monitor o unitate de informație numită pixel. Cu cât este mai mic pixelul cu atât este mai mare rezoluția. Valorile atenuării transmisiei radiației pentru diferiți voxeli se exprimă în unități Hounsfield (uH) care variază între -1000 (aer) și +1000 (os), apa având valoarea 0. Detaliile osoase pot fi investigate folosind o scară Hounsfield extinsă între +2000 și +4000 uH.

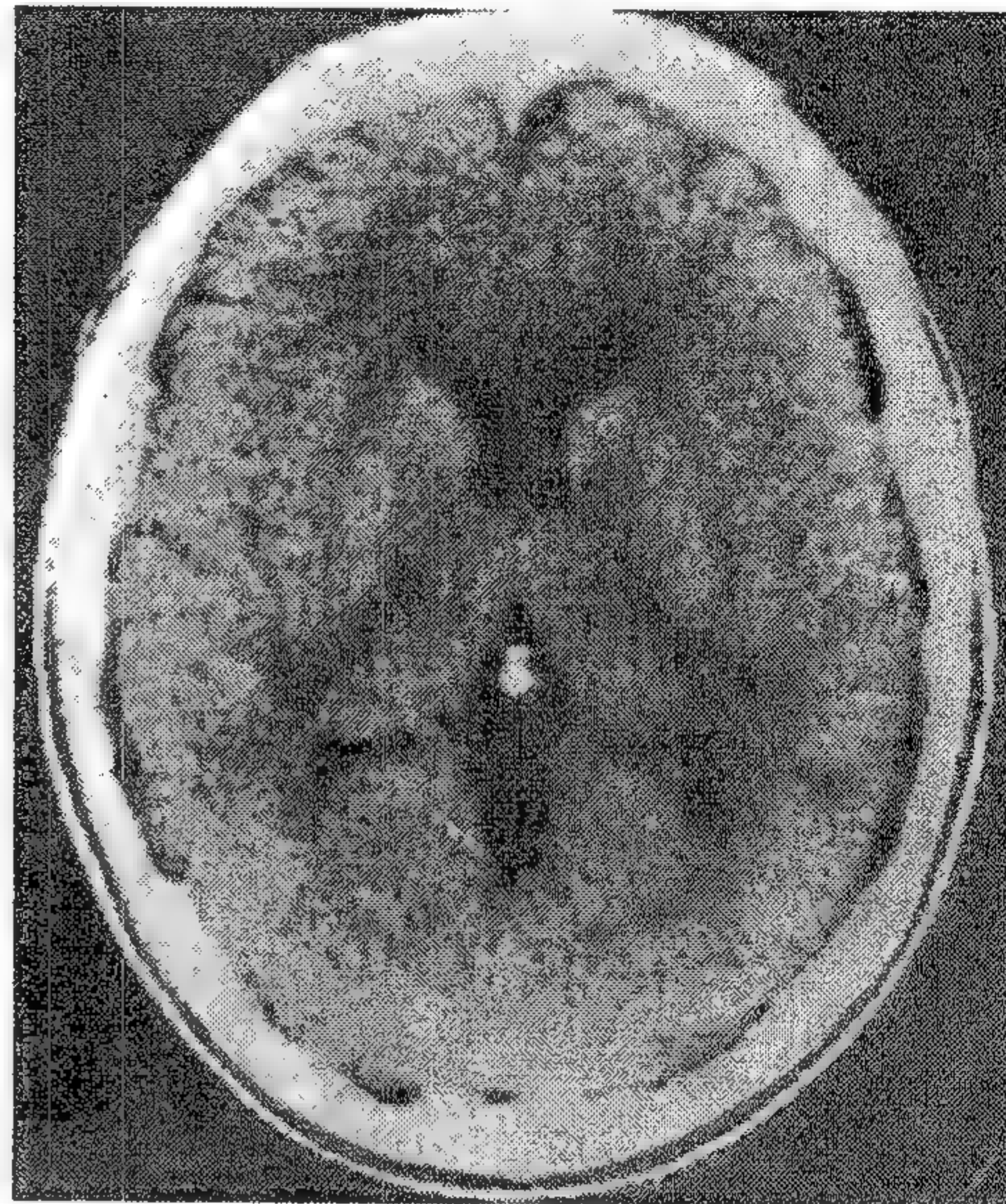


Fig. 2.1. CT a unui creier normal, secțiune prin ventriculi. De notat discriminarea substanței albe de cea cenușie și calcificarea glandei pineale.



Fig. 2.2. CT al unui carcinom nazofaringian cu extensie orbitală și intracraniană. De notat poziția extraconală a tumorii și eroziunea osoasă.

Imaginea este proiectată pe ecranul unui monitor ca o versiune analoagă în tente scalare de gri a datelor numerice (digitale). Valorile mari sunt albe iar valorile mici negre. Natura digitală a imaginii facilitează explorarea întregii game de țesuturi conținute de felia fină de țesut examinat. Sensibilitatea metodei face posibilă diferențierea unor atenuări din cele mai fine ale



radiației X la traversarea țesuturilor și detectarea unor posibile leziuni. La nivelul creierului, se pot discrimina substanța albă și substanța cenușie, sistemul ventricular etc. (fig. 2.1). În orbită se pot distinge nervul optic, mușchii globului ocular și alte structuri retrobulbare, datorită prezenței grăsimii înconjurătoare care produce o atenuare scăzută (fig. 2.2). Calcificările sunt ușor de vizualizat datorită capacității înalte de absorbție a razelor X de către calciu. Secțiuni coronale pot fi obținute prin poziționarea corespunzătoare a capului (fig. 2.3) iar combinarea datelor digitale obținute prin explorarea unor multiple secțiuni adiacente va permite reconstrucția în orice plan sau prezentarea unor imagini tridimensionale.

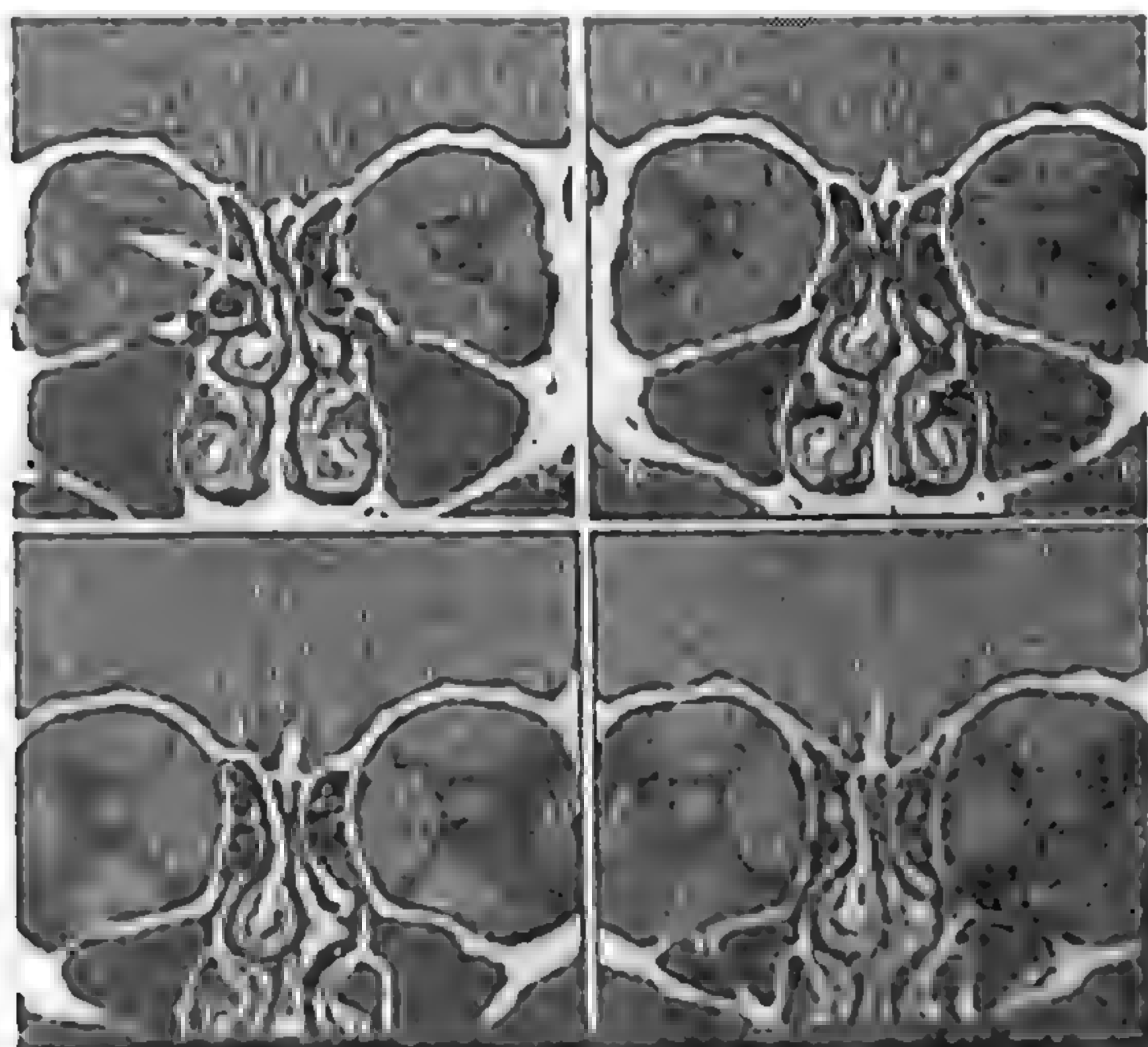


Fig.2.3. Secțiuni CT orbitale coronale la un pacient cu exoftalmie basedowiană severă. De notat hipertrofia bilaterală a mușchilor globilor oculari și compresia nervului optic (săgeata) în zona posterioară a orbitei.



Fig. 2.4. CT arătând o hemoragie subarahnoidiană și intra-ventriculară provocată de un anevrism al arterei comunicante anterioare. De notat prezența hematomului în cavumul septului pelucid (săgeata).

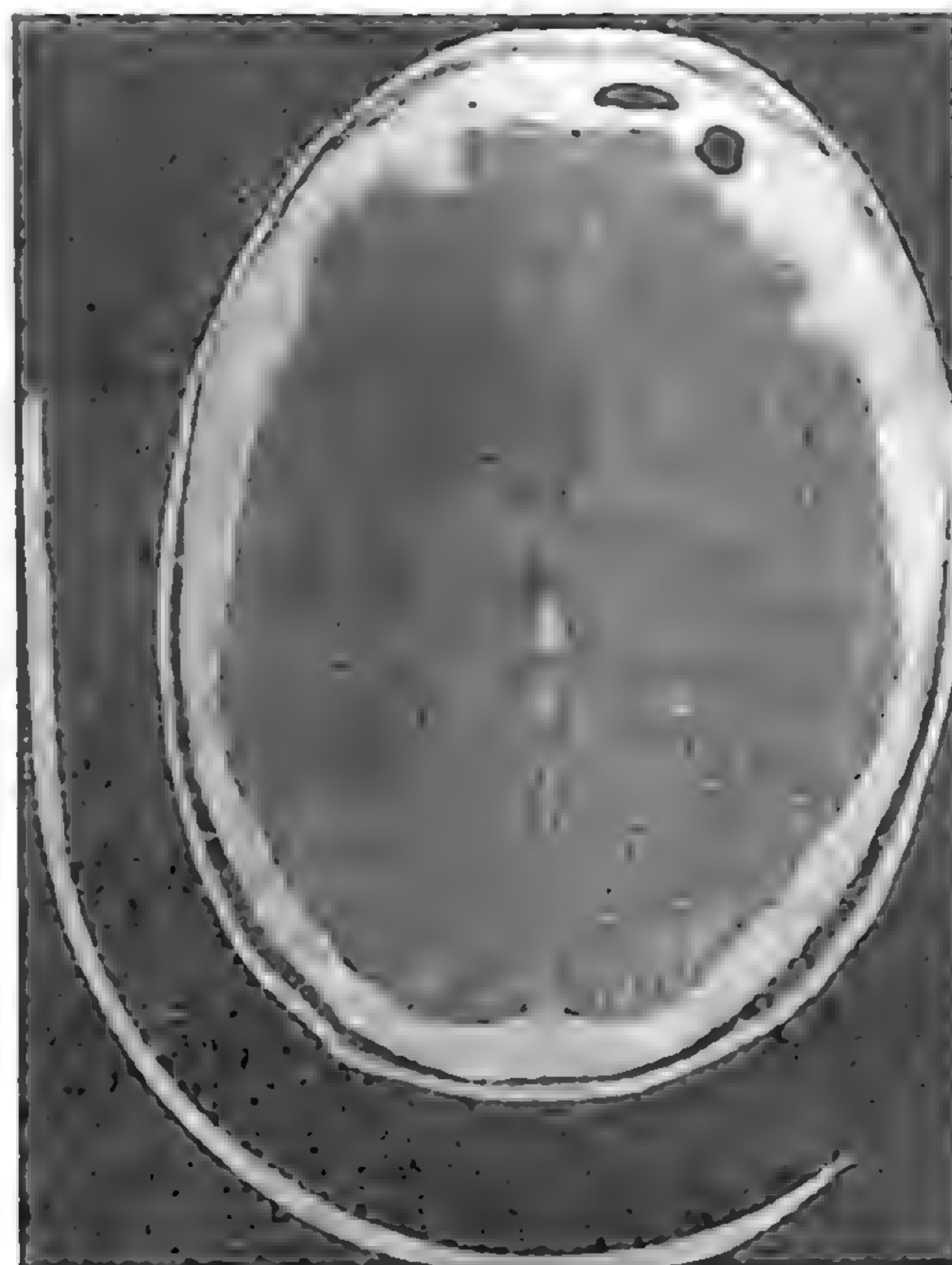


Fig.2.5. Aspect CT al unui infarct întins în teritoriul arterei cerebrale medii de parte dreaptă.



Fig. 2.6. Aspect CT cu creșterea contrastului într-un astrocitom chistic al lobului temporal stâng. Un nodul tumoral apare în partea laterală a chistului.

Hematoamele intracraniene recente, intra- sau extra-cerebrale, produc o atenuare marcată datorită prezenței hemoglobinei (fig.2.4). Rezoluția hemoragiei determină refacerea acestei densități care va deveni izodensă cu țesutul normal al creierului la 2-4 săptămâni, după care va prezenta o atenuare scăzută dacă nu se va produce o nouă sângerare. Ariile de ramolism cerebral pot fi izodense cu creierul normal până la 24 de ore după ictus, iar apoi apare o imagine hipodensă, corespunzătoare leziunii (fig.2.5).



Sensibilitatea scanningului cerebral poate fi crescută prin folosirea injecțiilor intravenoase cu o substanță de contrast iodată. Vascularizația bogată sau defectele barierei hematoencefalice duc la acumularea locală de substanță iodată înalt atenuantă. Folosirea injecțiilor intravenoase cu substanțe de contrast permite detecția a 99% din masele tumorale supratentoriale. Deși pot fi recunoscute câteva tipuri de creșteri ale contrastului (fig. 2.6), caracterizarea precisă a țesutului modificat de procesul patologic nu este posibilă.

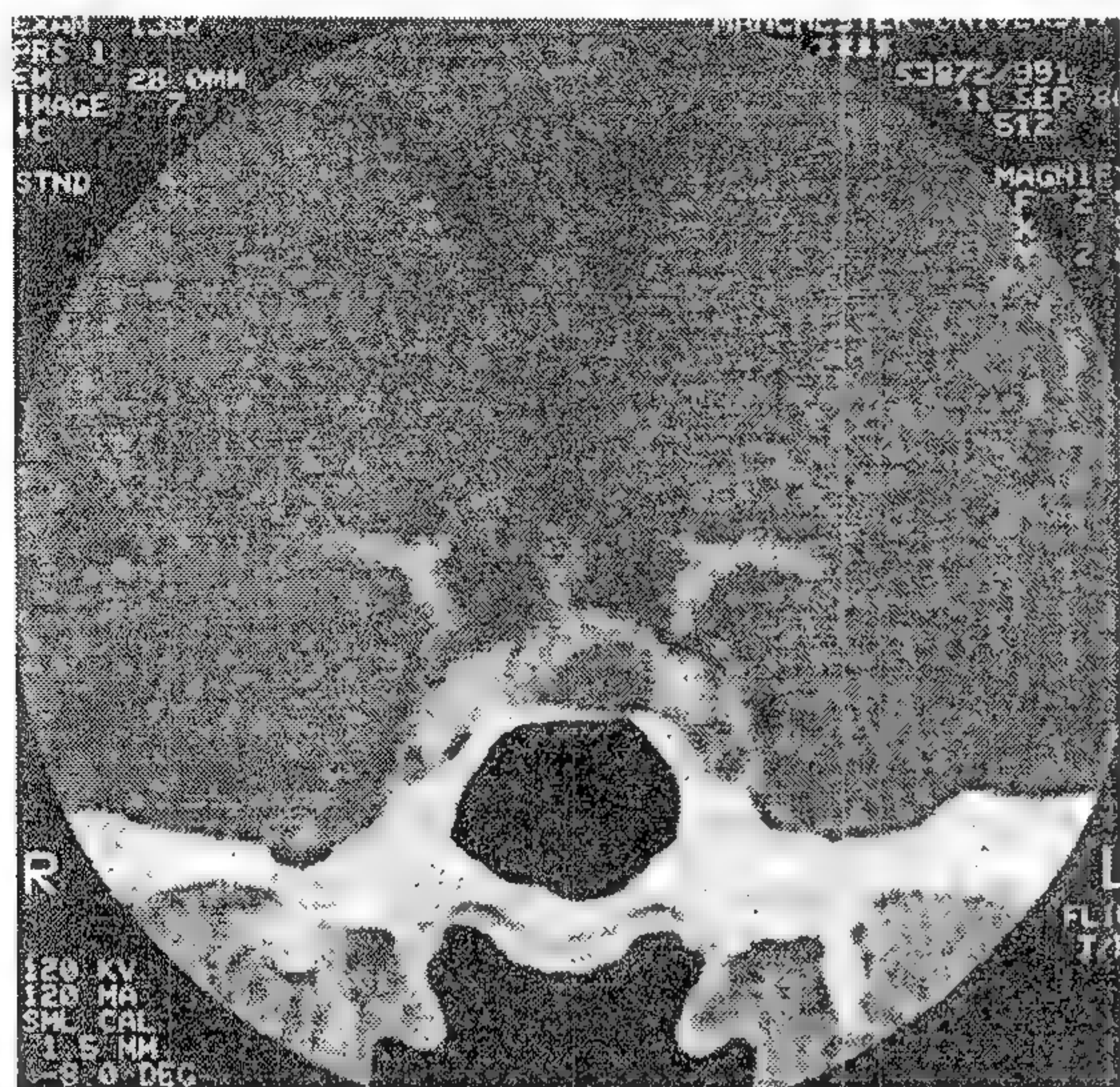


Fig. 2.7. Aspect CT cu creștere a contrastului arătând un microadenom pituitar areactiv înconjurat de țesut pituitar, cu contrast normal.

Combinarea examenelor pre- și postcontrast împreună cu reformarea imaginilor în diverse planuri sunt de un interes particular în investigarea leziunilor pituitare. Glanda hipofiză normală se evidențiază mai bine după aplicarea intravenoasă a substanțelor de contrast. Tumorile glandei se evidențiază, de asemenea, mai bine cu contrast sau, în cazul microadenomelor, apar arii de lipsă de contrast în mijlocul unui țesut cu contrast normal (fig.2.7).

În absența unei presiuni intracraniene crescute, cisternografia, urmând injecției intratecale a unei substanțe iodate de contrast nonionic, solubilă, cu osmolaritate scăzută, permite o vizualizare CT detaliată a căilor LCR și a circulației acestuia. Cisternografia cu volum de aer foarte mic (5 ml), introdus prin puncția lombară și poziționarea selectivă a capului, permite evidențierea CT detaliată a canalului auditiv intern și a unghiului pontocerebelos (fig.2.8). Această tehnică de meatografie cu ajutorul CT a fost înlocuită cu RMN acolo unde aceasta poate fi folosită.

Datorită ușurinței sale și a caracterului noninvaziv, posibilității folosirii ei la bolnavi ambulatori și a capacității ei de a obține direct imagini cerebrale, CT este principala investigație neuroimagistică în multe cazuri. Recunoașterea pericolului de iradiere impus de CT și creșterea posibilităților de investigare prin RMN au schimbat totuși prioritățile în multe laboratoare de neurologie.



Fig. 2.8. CT după cisternografia cu aer arătând: a - un mic neurinom acustic în interiorul meatusului auditiv; b - un nerv auditiv normal.

## Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (RMN)

RMN folosește radiația de frecvență radio în prezența unui câmp magnetic pentru a produce imagini. În unii nuclei atomici, numărul impar de neutroni, protoni sau al ambilor determină apariția unei sarcini electrice de spin\* care, la rândul său, produce un mic câmp magnetic orientat de-a lungul axei spinului. Hidrogenul, care conține un singur proton, este cel mai abundent dintre acești nuclei în corpul uman, fiind un component de bază al apei și grăsimilor. Pentru RMN, pacientul este plasat în inelul unui puternic magnet (0,02 – 2 T), care determină hidrogenul și alți atomi magnetici să se alinieze de-a lungul liniilor de forță magnetică și să oscileze la frecvențe caracteristice (Larmor). Aplicarea unui puls de radiofrecvență, perpendicular pe principalul câmp magnetic și acordat la frecvența Larmor a

\* Mișcarea de spin este mișcarea unei particule în jurul propriei axe (n.t.)



hidrogenului, perturbă aliniamentul. O dată ce pulsul de radiofrecvență încetează, acești protoni perturbați se întorc în poziția lor anterioară printr-un proces de relaxare. În acest moment ei generează o radiație de radiofrecvență care stă la baza imaginii digitale finale. Fenomenul de relaxare are două componente:  $T_1$ , legată de țesutul înconjurător, și  $T_2$ , legată de protonii adiacenți. În imagistica bazată pe protoni, semnalul de rezonanță magnetică este afectat de multiple interacțiuni, printre variabile numărându-se nu numai densitatea protonilor și timpii de relaxare, ci și fluxul, susceptibilitatea magnetică, difuzia și perfuzia. Contrastul imaginii depinde de toți acești factori precum și de parametrii temporali ai pulsului de radiofrecvență și nu numai (ca în CT) de capacitatea de atenuare a transmisiei razelor X de către țesuturi. Variația temporală și a compoziției pulsului de radiofrecvență aplicat îi permite operatorului să exercite un control al tuturor variabilelor care au efect asupra contrastului imaginii finale (fig.2.9).

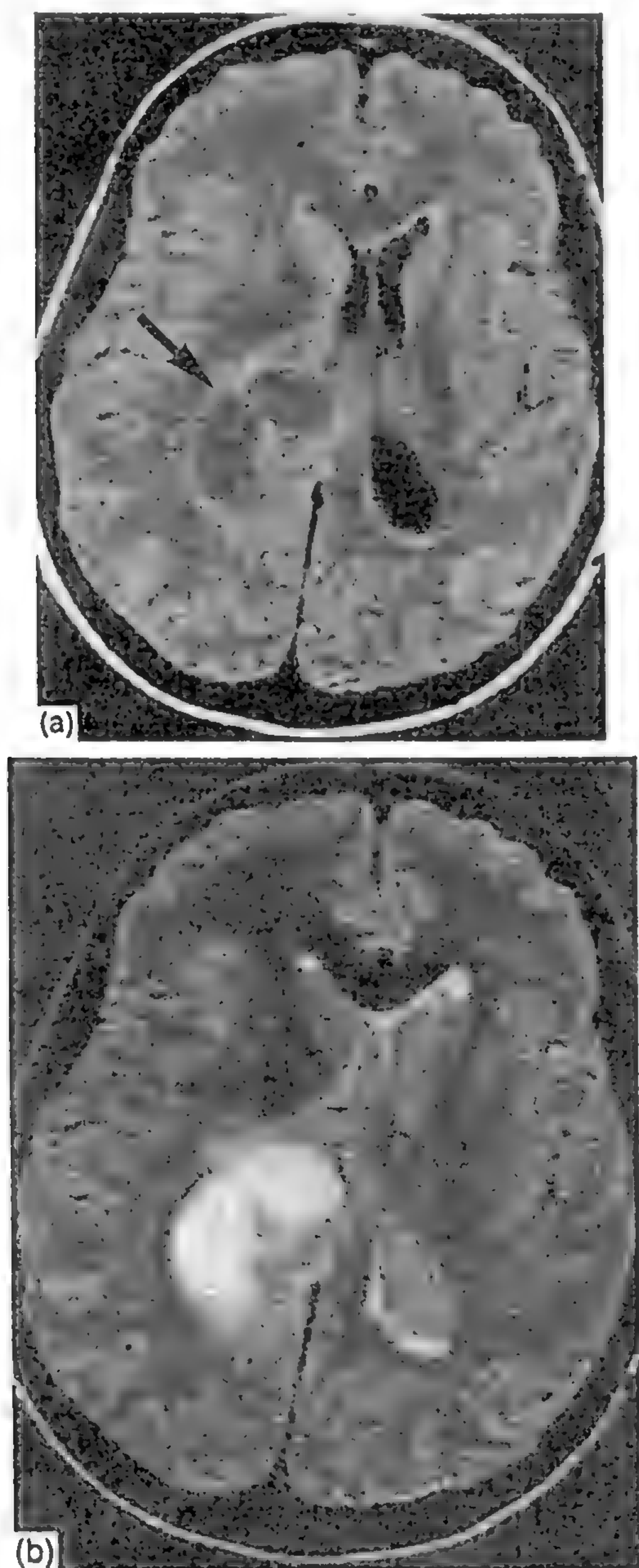


Fig. 2.9. a - Imagine RMN în  $T_1$  revelând un gliom chistic (săgeata). b - Imagine RMN în  $T_2$  la același nivel.

Imaginile ponderate în  $T_1$  oferă detalii anatomice de înaltă rezoluție cu o excelentă delimitare a sistemului lichidian cefalorahidian. Imaginile ponderate în  $T_2$  sunt foarte sensibile la creșterea conținutului de apă din parenchimul cerebral (fig.2.10, 2.11). Combinarea imaginilor obținute în  $T_1$  și  $T_2$  permite identificarea unor țesuturi (fig. 2.12), a apei, grăsimii și a coagurilor de sânge (fig. 2.13). Diversele stadii ale descompunerii hemoglobinei din oxihemoglobină la dezoxihemoglobină, methemoglobină și hemosiderină pot fi diferențiate prin semnale caracteristice.

Agenții de contrast, conținând gadolinium chelat injectați intravenos, sunt paramagnetici și pot scurta timpii de relaxare  $T_1$  și  $T_2$  ai țesutului țintă, producând o creștere a intensității semnalului, în special în cazul imaginilor ponderate în  $T_1$  (fig. 2.13). Agenții de contrast paramagnetici au un comportament farmacocinetic similar cu al agenților de contrast iodați, penetrând țesuturile vasculare și trecând prin bariera hematoencefalică alterată. Ei sunt, de asemenea, excretați prin rinichi.

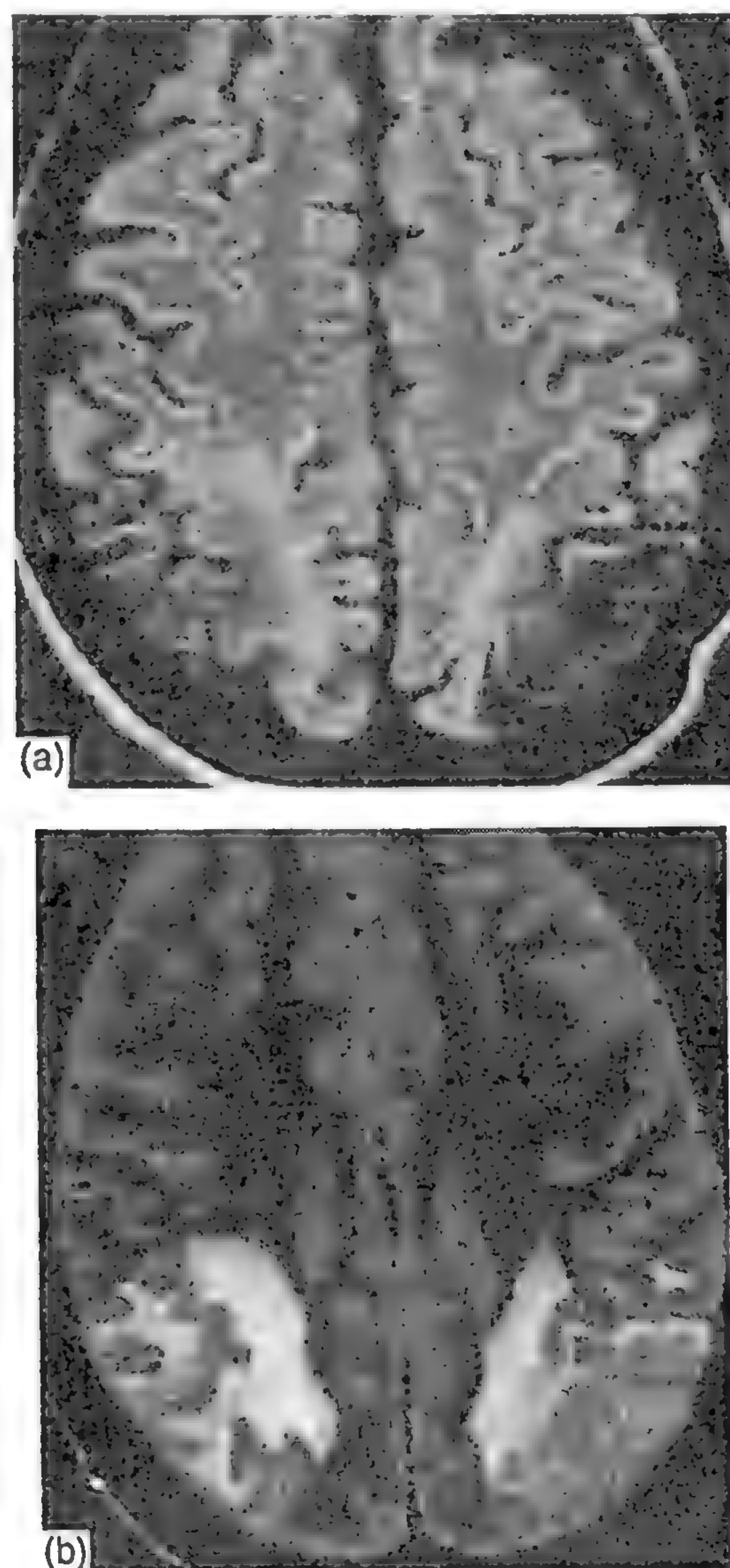
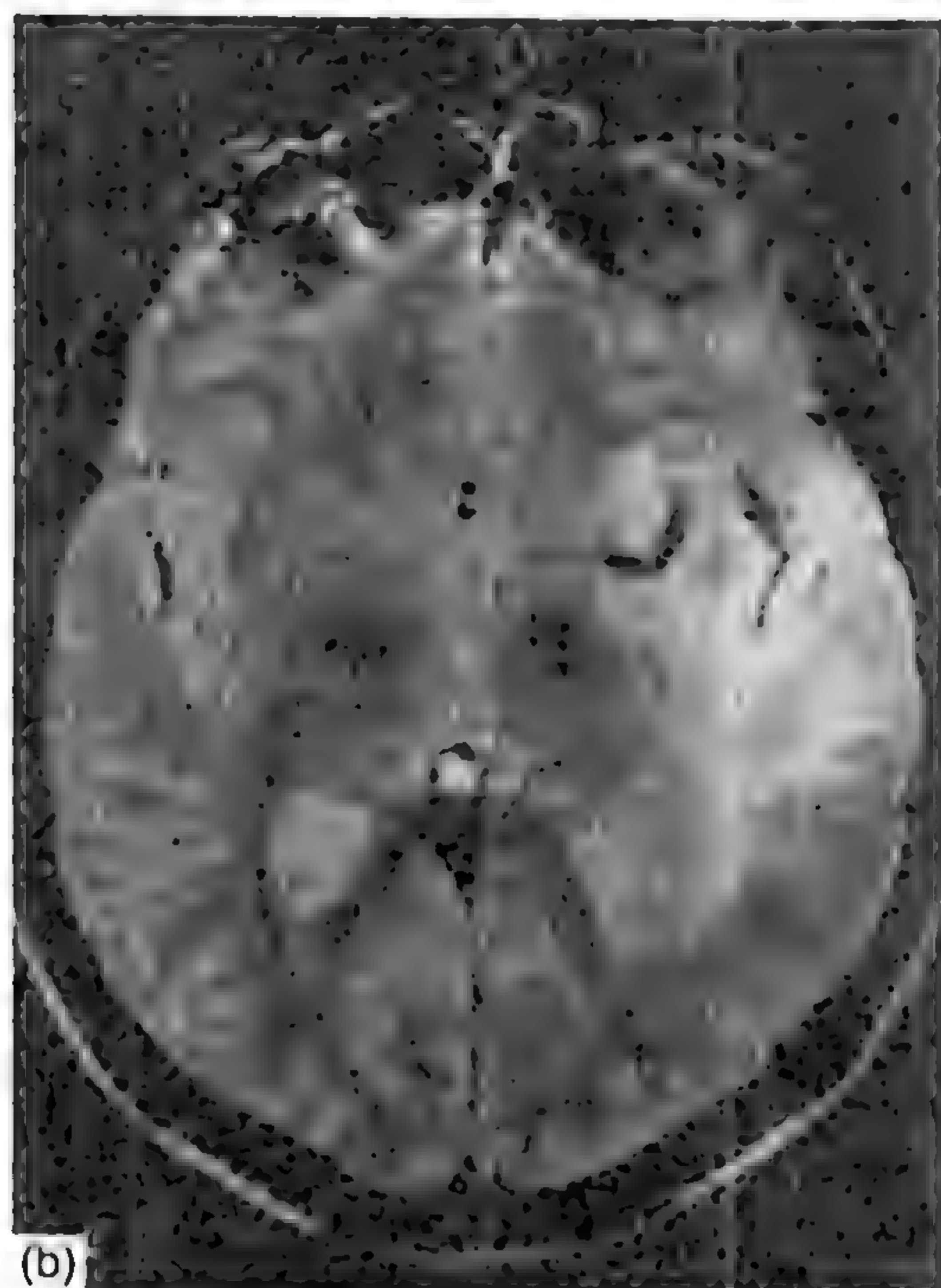
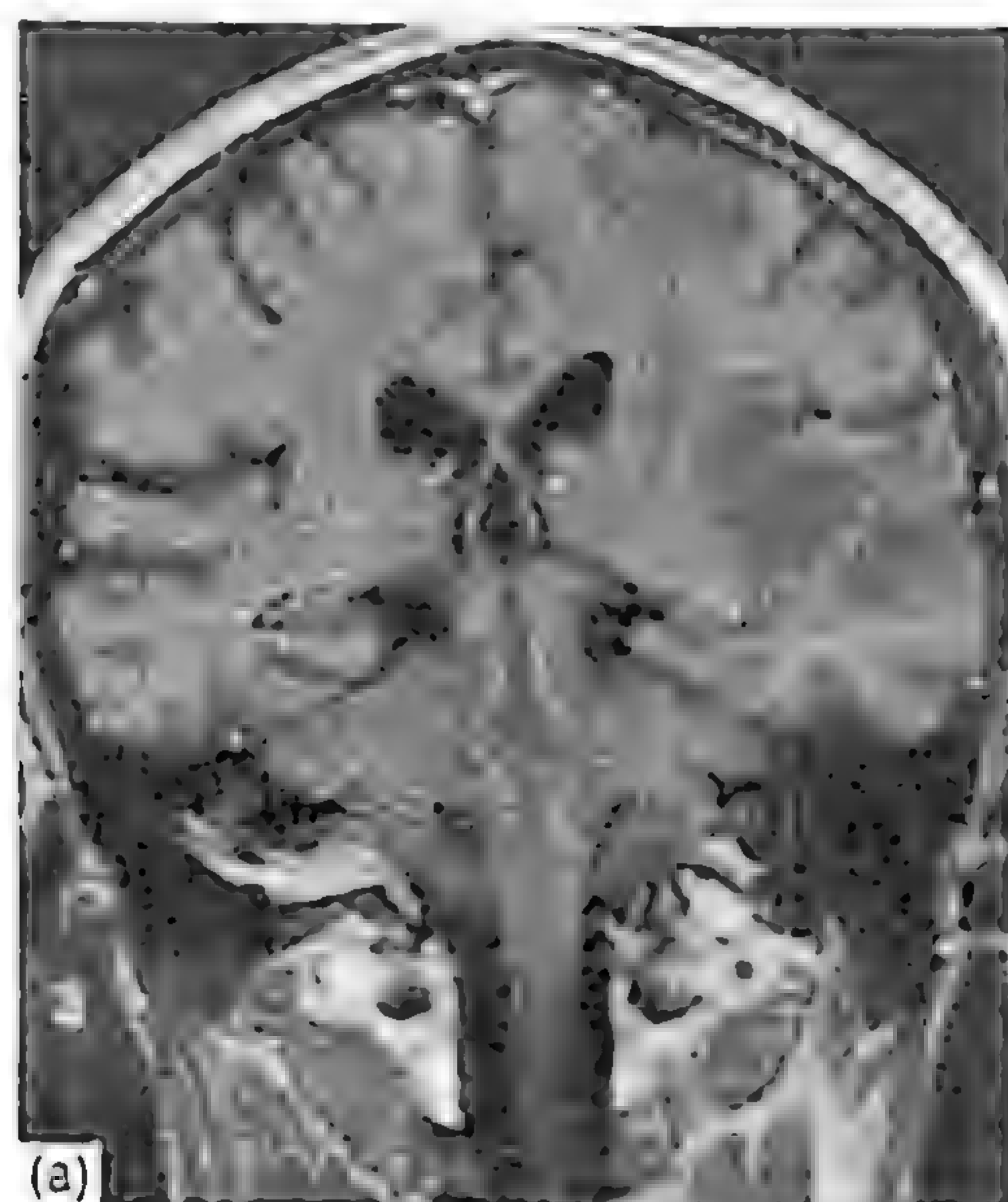


Fig. 2.10. RMN transaxială. Imagini în  $T_1$  (a) și  $T_2$  (b) ale unui infarct occipital bilateral.

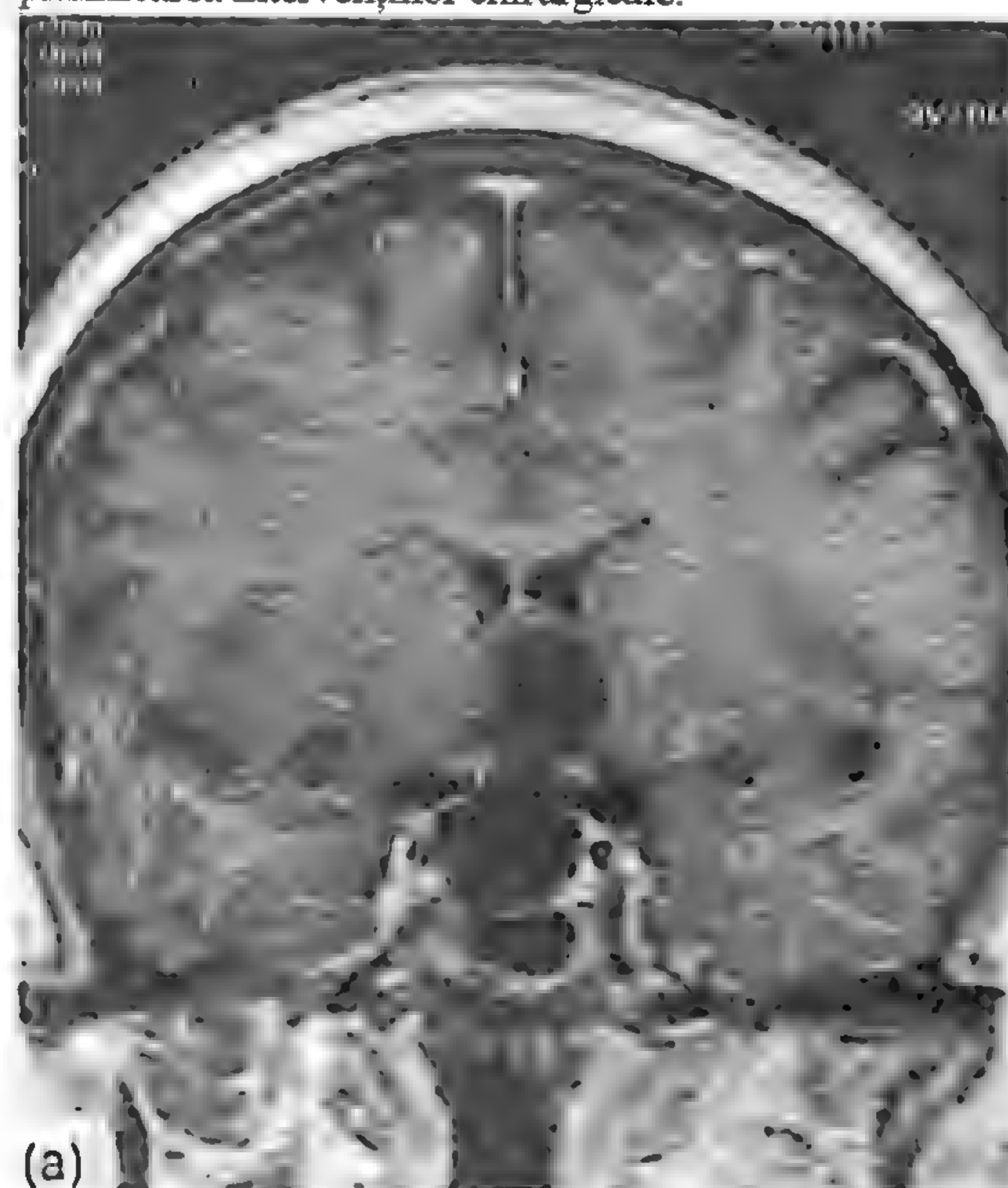




**Fig.2.11.** *a* - Imagine RMN coronală în  $T_1$  la un pacient cu encefalită herpetică la debut (CT era normală). De notat semnalul scăzut în lobul temporal stâng. *b* - Imagine transaxială arătând o marcată schimbare de semnal în lobul temporal afectat.

Rezoluția spațială a RMN poate fi îmbunătățită prin aplicarea unor bobine specializate de radiofrecvență pe suprafața pielii sau în imediata vecinătate a ariei investigate. Asemenea bobine pot transmite și capta pulsuri de radiofrecvență, oferind un raport mai înalt semnal/zgomot și o calitate a imaginii îmbunătățită. Bobinele de suprafață sunt folosite în investigațiile de rutină ale coloanei vertebrale. Mici bobine de suprafață pot fi, folosite în investigarea orbitei și a articulațiilor temporomandibulare. Rezoluția spațială poate fi, de asemenea, îmbunătățită prin modificarea secvenței pulsurilor de radiofrecvență, utilizate în obținerea datelor de rezonanță magnetică.

Achiziția datelor de la un întreg bloc de țesut poate produce un model computerizat tridimensional ce se examinează vizual pe consola aparatului de rezonanță magnetică. Achiziția de date în volum tridimensional permite operatorului să "se plimbe" prin structură, producând secțiuni fine cu înaltă rezoluție în orice plan dorit, inclusiv în planuri curbe (fig.2.14). Această tehnică poate oferi secțiuni de 1 mm grosime și poate evidenția structuri care nu sunt vizibile pe o RMN de rutină. Folosirea proiectării tridimensionale a imaginilor permite, de asemenea, aplicarea unor tehnici sofisticate de prelucrare pe calculator, făcând posibile producerea de reprezentări tridimensionale importante pentru planificarea intervențiilor chirurgicale.



**Fig.2.12.** *a* - Imagine RMN în  $T_1$ . Intensitatea scăzută a semnalului confirmă prezența unui chist lichidian. *b* - Imagine  $T_1$  postcontrast a unui adenom hipofizar. Semnalul înalt confirmă o masă solidă.



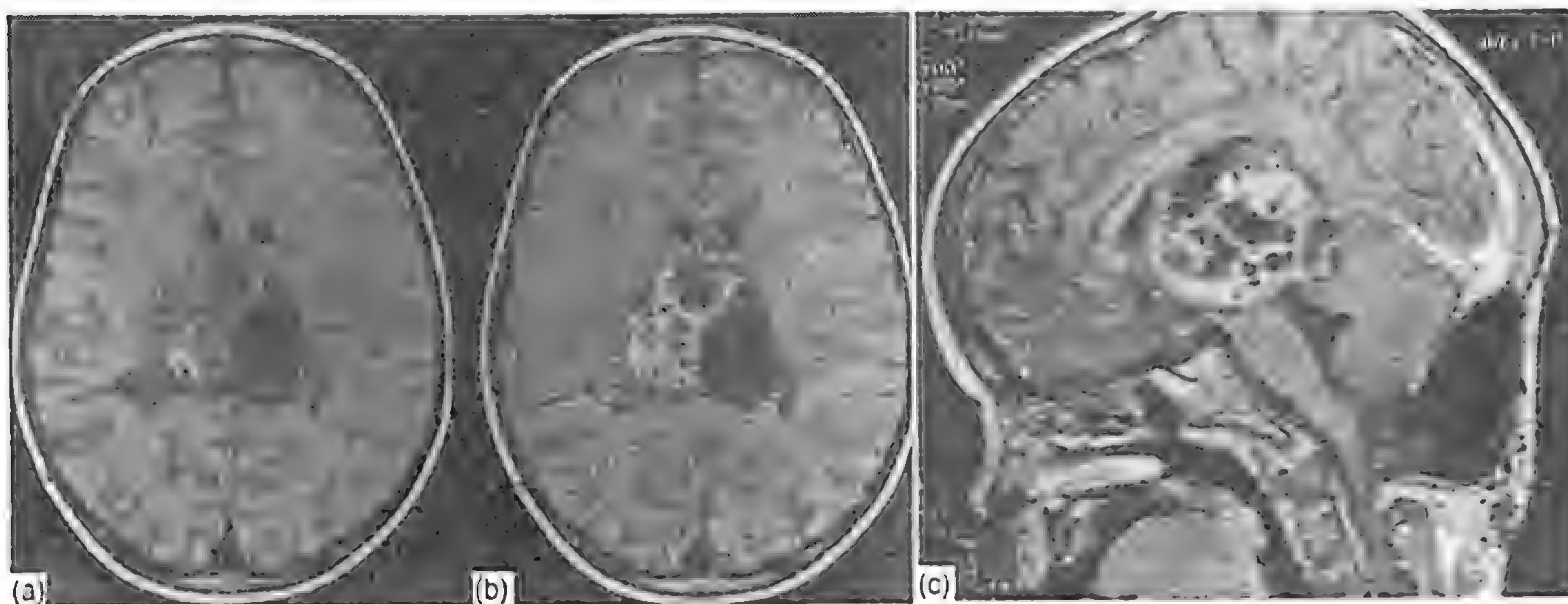


Fig. 2.13. Imagine RMN axială în  $T_1$  a unui ependimom chistic, (a) înainte și (b) după administrarea substanței de contrast. Ariile cu semnal înalt înainte de contrast indică o hemoragie în tumoră. Ariile de semnal scăzut corespund cu formațiunea chistică. Extinderea semnalului înalt în b indică țesutul tumoral. (c) Imagine în  $T_1$  parasagitală postcontrast demonstrând relația anatomică a tumorii cu corpul calos și trunchiul cerebral.

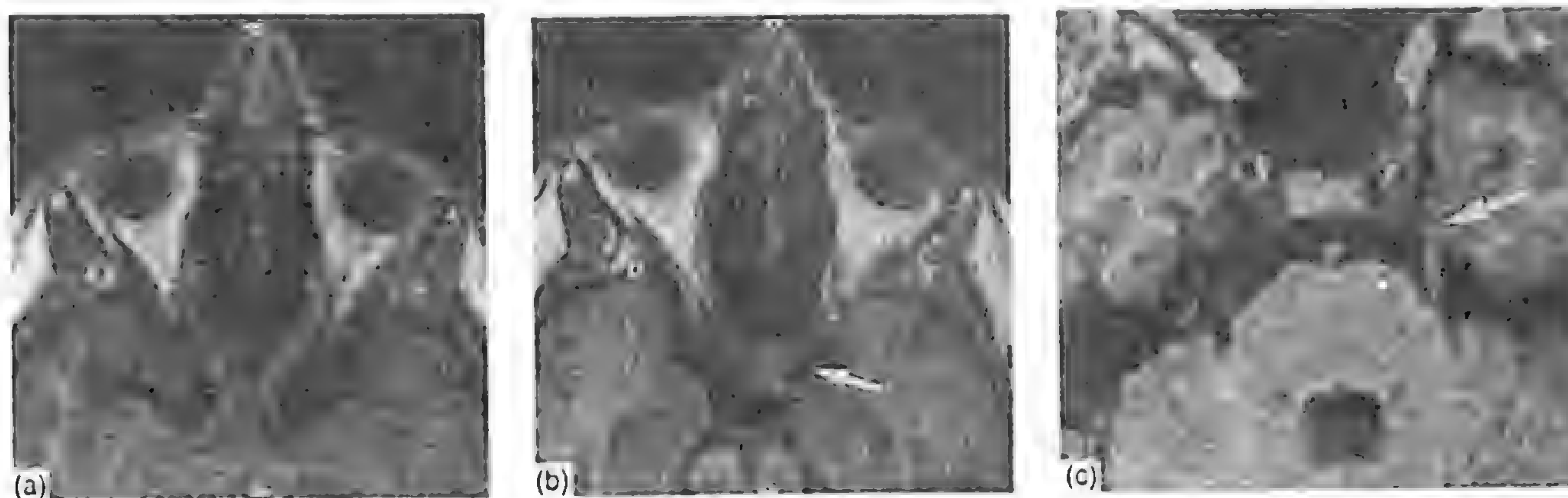


Fig. 2.14. Imagini RMN tridimensionale prin trunchiul cerebral la un subiect normal. Schimbarea unghiului planului de reconstrucție permite vizualizarea (a) nervilor și chiasmei optice, (b) a nervului oculomotor comun (săgeată) și (c) a nervului și ganglionului trigeminal (săgeată).

RMN craniocerebrală oferă avantaje considerabile față de CT și este cea mai sensibilă modalitate neuroimagică, evidențiind majoritatea proceselor patologice din creier. Osul cranian conține puțini protoni și este perceput ca o lipsă de semnal pe RMN, ceea ce face ca metoda să fie deosebit de potrivită pentru evidențierea leziunilor adiacente sau intraosoase. Ariile de calcifiere distrofică a țesuturilor moi produc, de asemenea, mici zone de lipsă de semnal, dar atât de mici încât nu pot fi ușor identificate pe imaginea finală. Această nesiguranță în detecția calcificărilor țesuturilor moi poate fi un dezavantaj și, în asemenea cazuri, CT poate oferi un diagnostic tisular mai specific. RMN nu presupune expunerea la radiații, dar toți pacienții trebuie examinați cu grijă în privința factorilor de risc înainte de a fi acceptați pentru investigație. Unele aparate pacemaker cardiac sunt sensibile la câmpurile paramagnetice și prezența lor constituie o contraindicație absolută. Unele mici corpuri metalice, de tipul

clipsurilor chirurgicale, pot fi deplasate de câmpul magnetic primar. Ținând seama de frecvența utilizării RMN, majoritatea clipsurilor vasculare sunt făcute acum din materiale non-feromagnetice.

RMN oferă cea mai sensibilă metodă pentru vizualizarea tumorilor cerebrale și este deosebit de eficientă în investigarea fosei posterioare de unde se pot obține imagini lipsite de artefactele supărătoare care estompează imaginile CT. RMN detectează peste 95% din tumorile cerebrale iar folosirea injecțiilor intravenoase cu agenți paramagnetici de contrast poate crește această sensibilitate și poate oferi o delimitare și mai plină de acuratețe a acestora. Neurinoamele acustice sunt bine evidențiate iar imaginile postcontrast obținute în  $T_1$  pot demonstra prezența unor tumori intracaniculare de până la 1–2 mm diametru (fig.2.15). Tehnica a fost propusă ca o alternativă superioară altor procedee în investigarea surdității senzorie neurale.



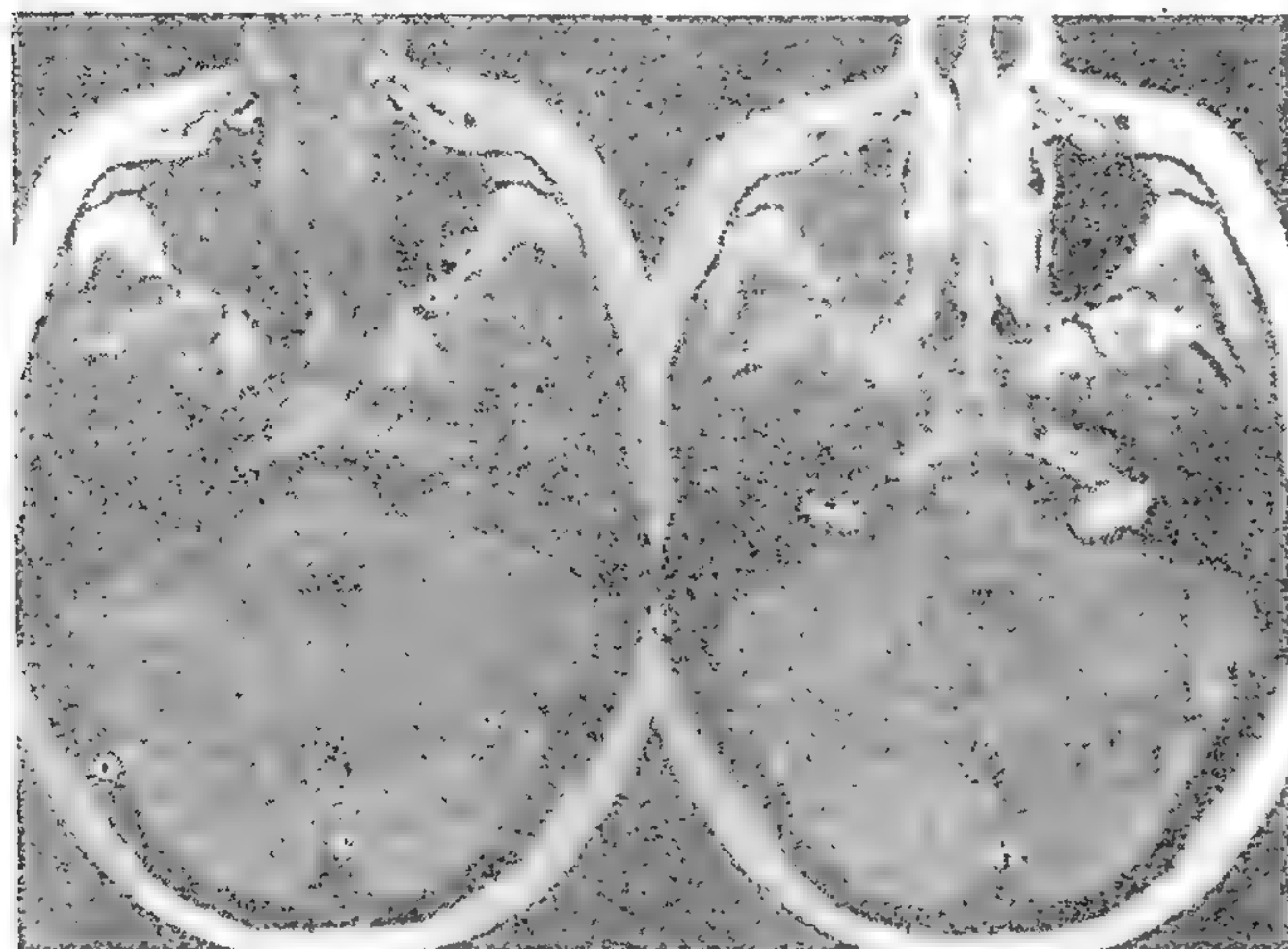


Fig. 2.15. RMN în  $T_1$ : *a* - imagine fără contrast; *b* - cu folosirea substanței de contrast într-un caz de neurinom acustic bilateral. Se notează existența a două tumori de partea dreaptă.

Sensibilitatea imaginilor în  $T_2$  la schimbările în conținutul tisular de apă face metoda foarte sensibilă la modificările de tip infecțios și inflamator ale țesutului cerebral, permițând identificarea manifestărilor encefalitice într-un stadiu în care CT este normală (vezi fig. 2.11). Majoritatea afecțiunilor substanței albe se reflectă în anormalitatea imaginilor RMN obținute în  $T_2$ , deși ariile de glioză cronică se evidențiază mai bine în  $T_1$ . RMN poate evidenția leziunile demielinizante la peste 95% din bolnavii de scleroză multiplă, dar nu oferă suficientă diferențiere de alte boli ale substanței albe (fig. 2.16). Anomalii microvasculare nespecifice în substanța albă sunt prezente la peste 50% dintre subiecții normali după 50 de ani.

Mișcarea protonilor în vasele de sânge circulante oferă posibilitatea evidențierii structurii vaselor cerebrale și extra-cerebrale. S-au elaborat metode care combină cartografia de fază și angiografia în rezonanță magnetică (ARM), pentru înregistrarea și măsurarea fluxului sanguin cerebral (fig. 2.17). ARM este o tehnică neiradiantă și neinvazivă de investigare a structurilor vasculare intra- și extracerebrale, fără folosirea agenților de contrast. Tehnica se adaptează ariei investigate, direcției fluxului și vitezei de curgere a sângelui. Detaliile morfologice rămân totuși inferioare angiografiei convenționale și până acum neadekvate pentru investigarea corectă a anevrismelor sau pentru planificarea terapiei endovasculare. ARM oferă imagini de foarte bună calitate ale vaselor magistrale la nivelul gâtului și, în unele centre, a devenit investigația de elecție a bolii ateromatoase carotidiene și vertebrale. Studiile fluxului LCR pot ajuta la clarificarea etiologiei hidrocefaliilor și pot avea importanță prognostică în evaluarea preoperatorie a pacienților suspecți de hidrocefalie cu presiune normală.

Tehnicile de imagistică RMN evoluează rapid și câteva inovații recente conțin promisiuni pentru aplicații clinice utile în viitorul apropiat. Tehnicile experimentale pentru demonstrarea mișcării protonilor în interiorul voxelilor au fost folosite pentru obținerea de imagini "de difuziune" ale țesutului cerebral. Difuzia anisotropă în tecile de mielină a făcut posibilă evidențierea selectivă a tracturilor de substanță albă. Tehnici similare utilizate în demonstrarea perfuziei cerebrale pot permite identificarea "ariilor de risc" într-o hipoperfuzie. Stimularea fonică sau motorie asociată cu tehnici de obținere foarte rapidă a imaginilor au fost folosite pentru a demonstra activitatea metabolică cerebrală regională fără substanțe de contrast. Modificările de semnal observate se consideră a se datora scăderii concentrației deoxi-hemoglobinei ce se produce la creșterea locală a fluxului sanguin cerebral. Această tehnică, denumită RMN funcțională sau RMNf, oferă posibilitatea evidențierii anomaliilor cerebrale funcționale, acolo unde modificările anatomice sunt absente, extinzând rolul RMN la investigarea unei game largi de stări patologice.

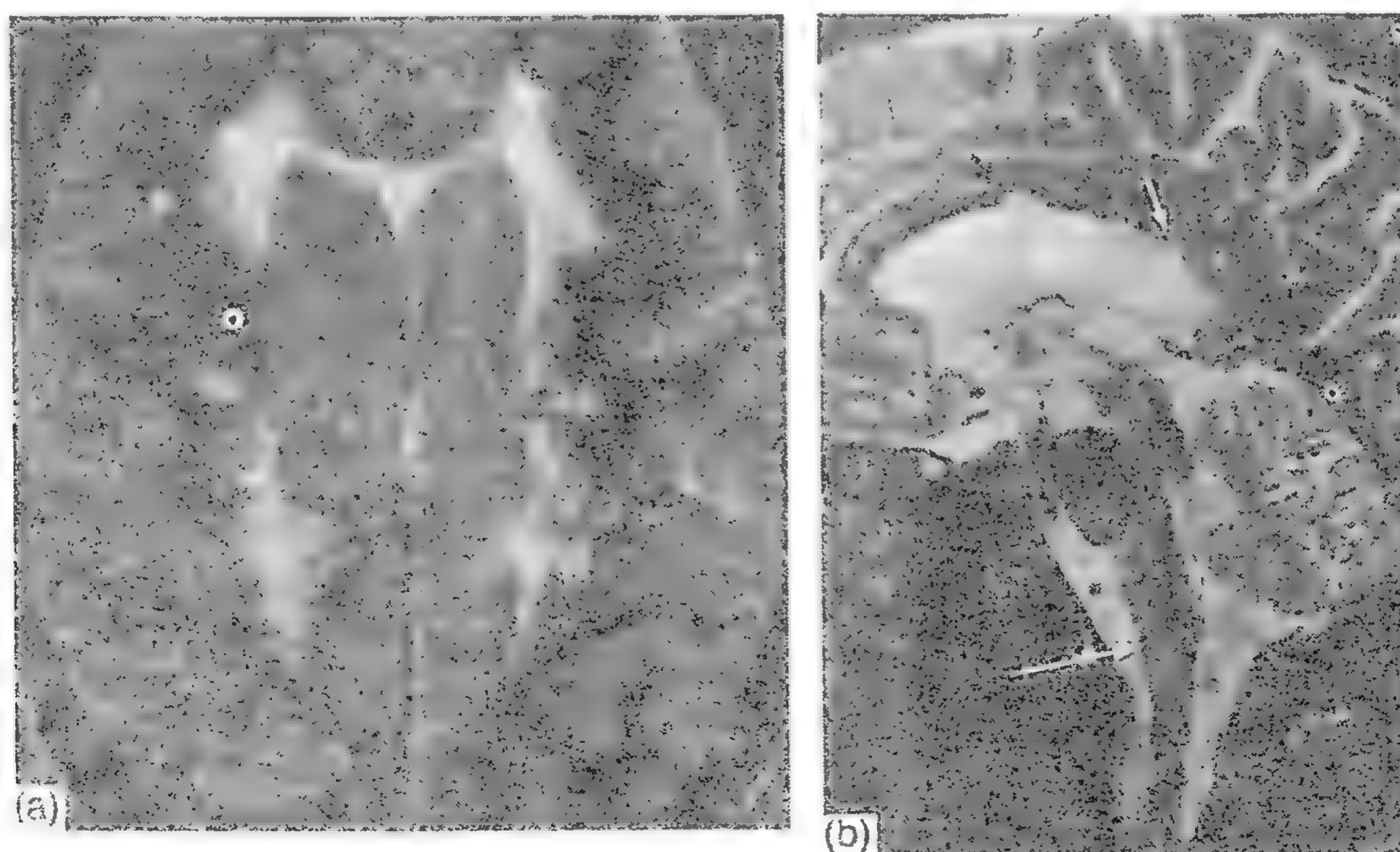
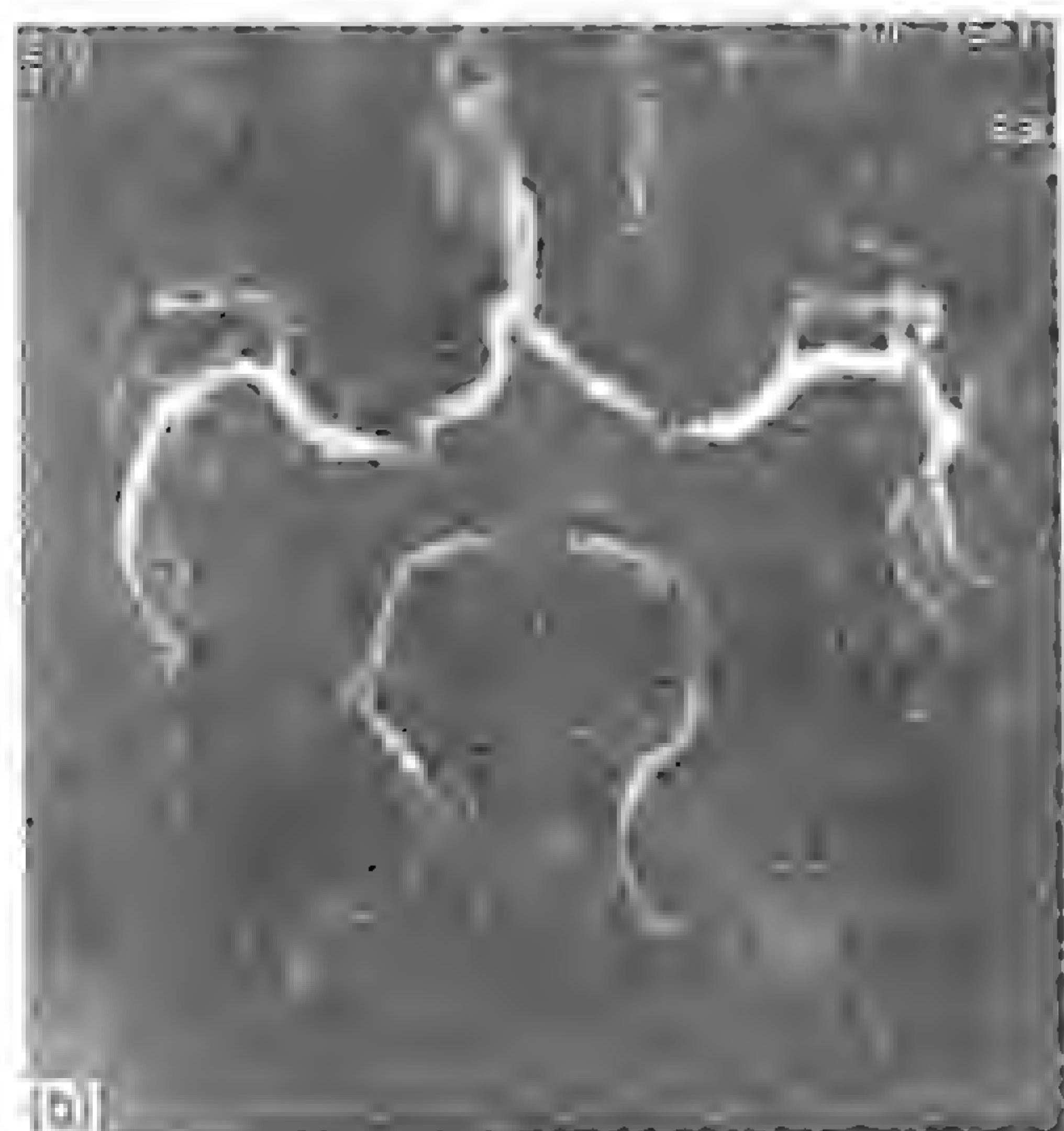
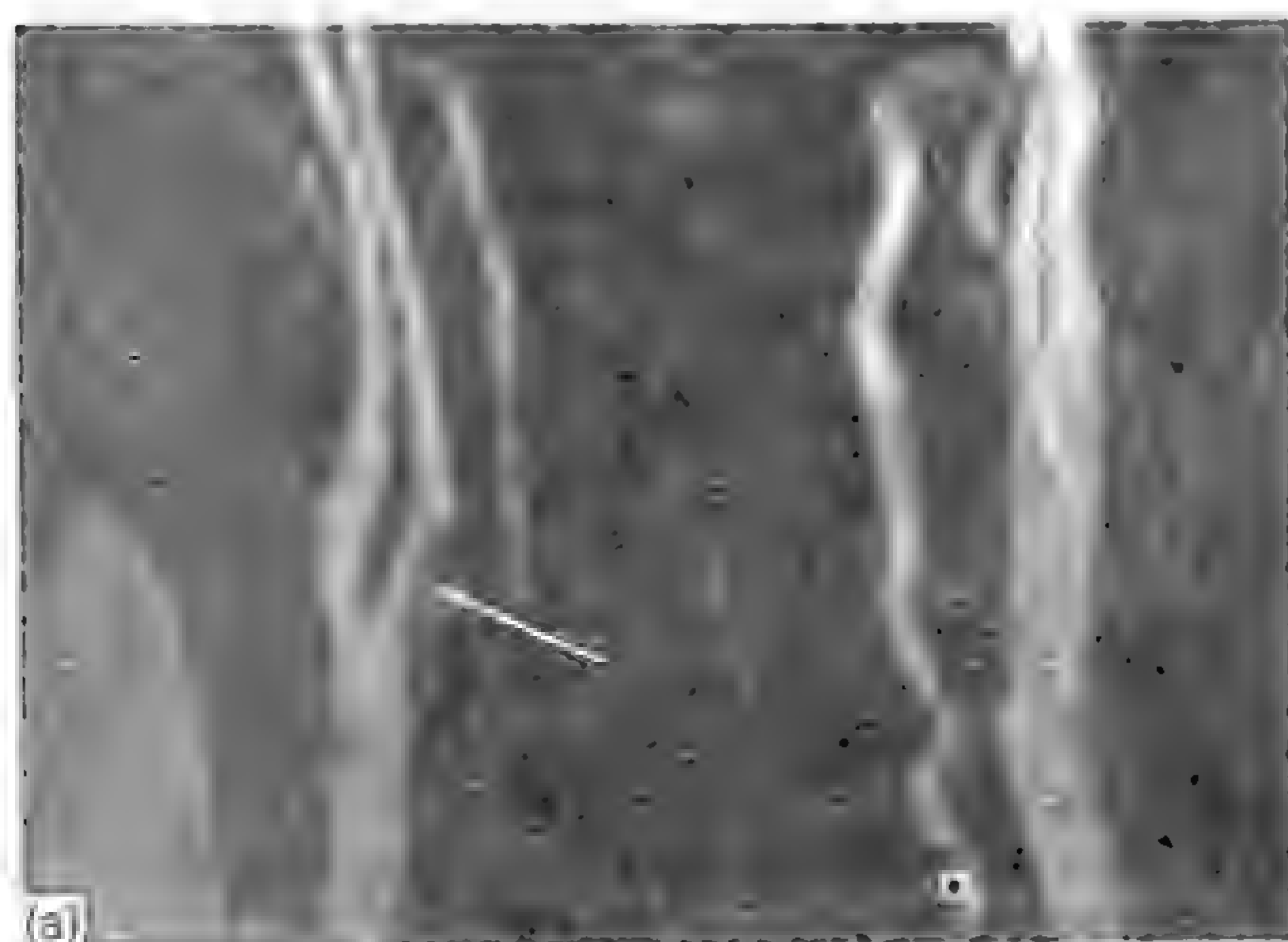


Fig. 2.16. *a* - Imagine RMN transaxială în  $T_2$  a unor plăci de demielinizare extinse, situate periventricular la un pacient cu scleroză multiplă. *b* - Imagine parasagitală în  $T_2$  cu imagini asemănătoare în corpul calos și în trunchiul cerebral inferior (săgeți).



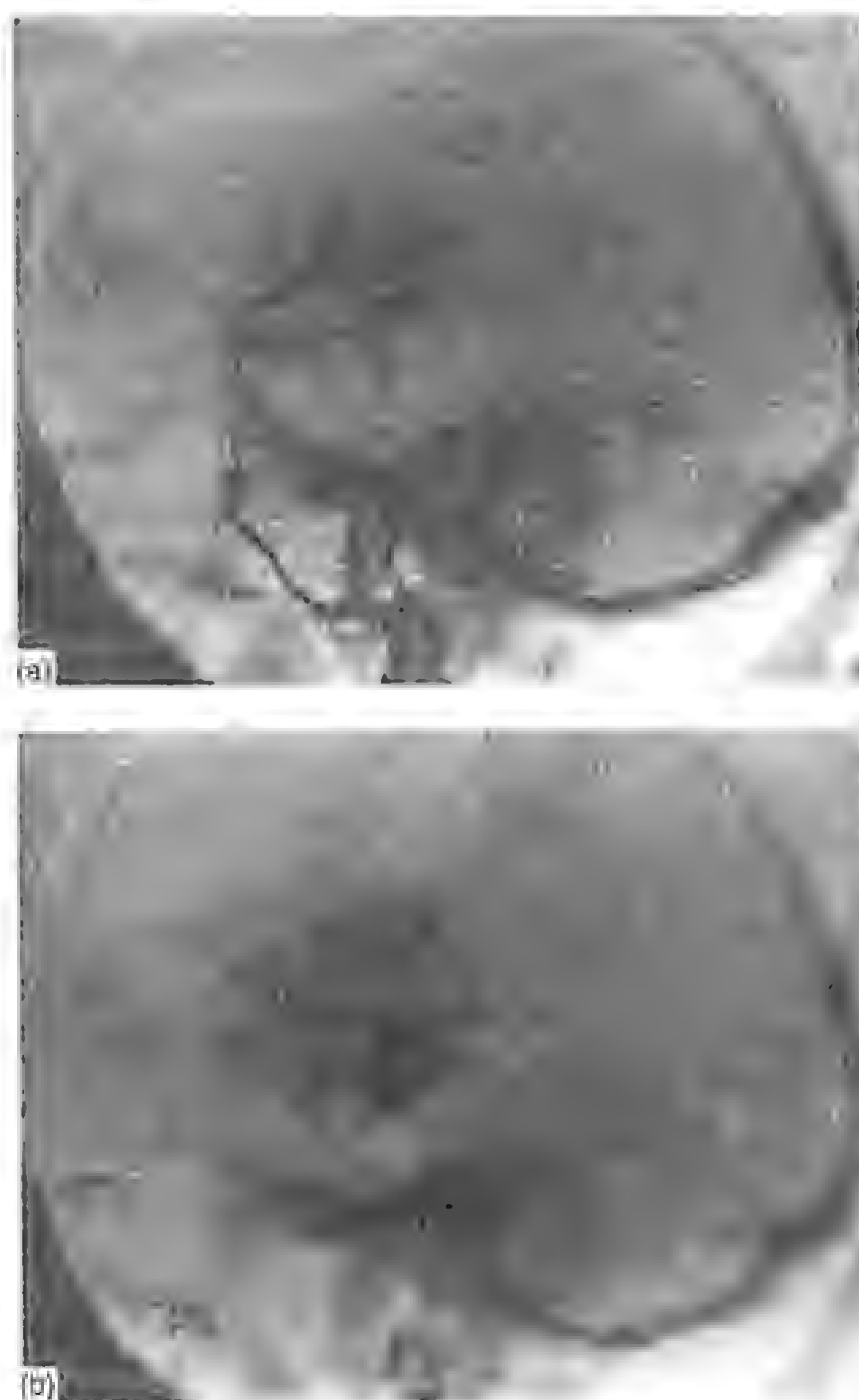
## Angiografia cerebrală

Vizualizarea circulației intracraniene poate fi obținută prin injectarea percutană sau prin cateterizarea selectivă a arterelor carotide sau vertebrale și administrarea substanțelor iodate de contrast. Cateterizarea selectivă se efectuează prin tehnica Seldinger, o metodă percutană de introducere a cateterului și a sârmei flexibile de ghidaj în artera periferică. Artera femurală este cel mai frecvent folosită și cea mai sigură. Angiografia cerebrală este o tehnică bine implantată în laboratoarele de neuroradiologie pentru demonstrarea anatomiei topografice a vaselor. Punerea în evidență a detaliilor vasculare poate fi obținută prin filmări seriale rapide cu substracție și magnificare radiografică. Substracția este o tehnică fotografică sau electronică prin care fondul perturbator al unei imagini cu contrast poate fi eliminat.



**Fig. 2.17.** *a* - Angiogramă RMN (ARM) arătând structura ateromatoasă la originea carotidei externe drepte (săgeată). *b* - Angiogramă RMN (ARM) a cercului lui Willis evidențiind arterele cerebrale mijlocii (săgeata lungă) și posterioare (săgeata scurtă).

Deplasarea locală sau la distanță a vaselor cerebrale poate permite un diagnostic anatomic, iar demonstrarea unei circulații anormale poate stabili diagnosticul fiziopatologic (fig. 2.18). Delimitarea precisă a anomaliilor vasculare și a bolilor ocluzive poate fi obținută numai prin angiografie. Folosirea angiografiei cerebrale ca metodă de screening a fost înlocuită azi prin tomografia computerizată (CT).



**Fig. 2.18.** Substracție pe angiograma carotidiană a unui meningiom sfenoidal : *a* - faza arterială ; *b* - faza capilară.

## Fluorografia digitală

Fluorografia digitală este o tehnică ce realizează digitizarea ieșirii unui intensificator de imagine video. Deși rezoluția spațială a imaginii nu este la fel de bună ca pe filmul convențional, substracția electronică a cadrelor video, împreună cu alte tehnici de prelucrare a imaginii, permit vizualizarea vaselor intra- și extracerebrale prin simpla injecție intravenoasă a substanței de contrast. Tehnica intravenoasă are avantaje particulare în cazurile în care penetrarea directă a sistemului



arterial ar fi hazardată, în monitorizarea afecțiunilor intracerebrale și în evitarea manipulării asupra anevrismelor arteriale mari. Este ușor de practicat și poate fi efectuată ambulator. Dezavantajul său constă în natura neselectivă a vaselor evidențiate. Fluorografia digitală, în asociere cu injectarea arterială a mediului de contrast, permite folosirea unor cantități mai mici de substanță decât în arteriografia convențională (fig.2.19,b). Prezintă calitatea suplimentară de a putea fi proiectată imediat pe un televizor. Ambele calități sunt importante în cursul intervențiilor chirurgicale.

### Intervenții chirurgicale

Perfecționarea tehnică a cateterelor și descoperirea agenților embolizanți injectabili au făcut posibilă dezvoltarea unor

tratamente endovasculare de succes în tulburările circulatorii intra- și extracraniene. Un cateter larg, introdus într-o arteră vertebrală sau carotidă internă/externă, permite introducerea unei game de microcatetere specializate, care pot fi la rândul lor folosite pentru introducerea de material embolizant, pentru dilatarea stenozelor vasculare sau pentru dizolvarea trombului intravascular. Asemenea microcatetere pot fi direcționate de fluxul sangvin sau ghidate activ pentru a ajunge profund în circulația cerebrală.

Embolizarea preoperatorie a unor tumori vasculare cu particule embolice de 50–200 $\mu$ m poate simplifica mult extirparea chirurgicală ulterioară (fig.2.20). Asemenea embolizări pot produce numai ocluzii vasculare temporare și, de aceea, trebuie efectuate la mai puțin de cinci zile de intervenție.

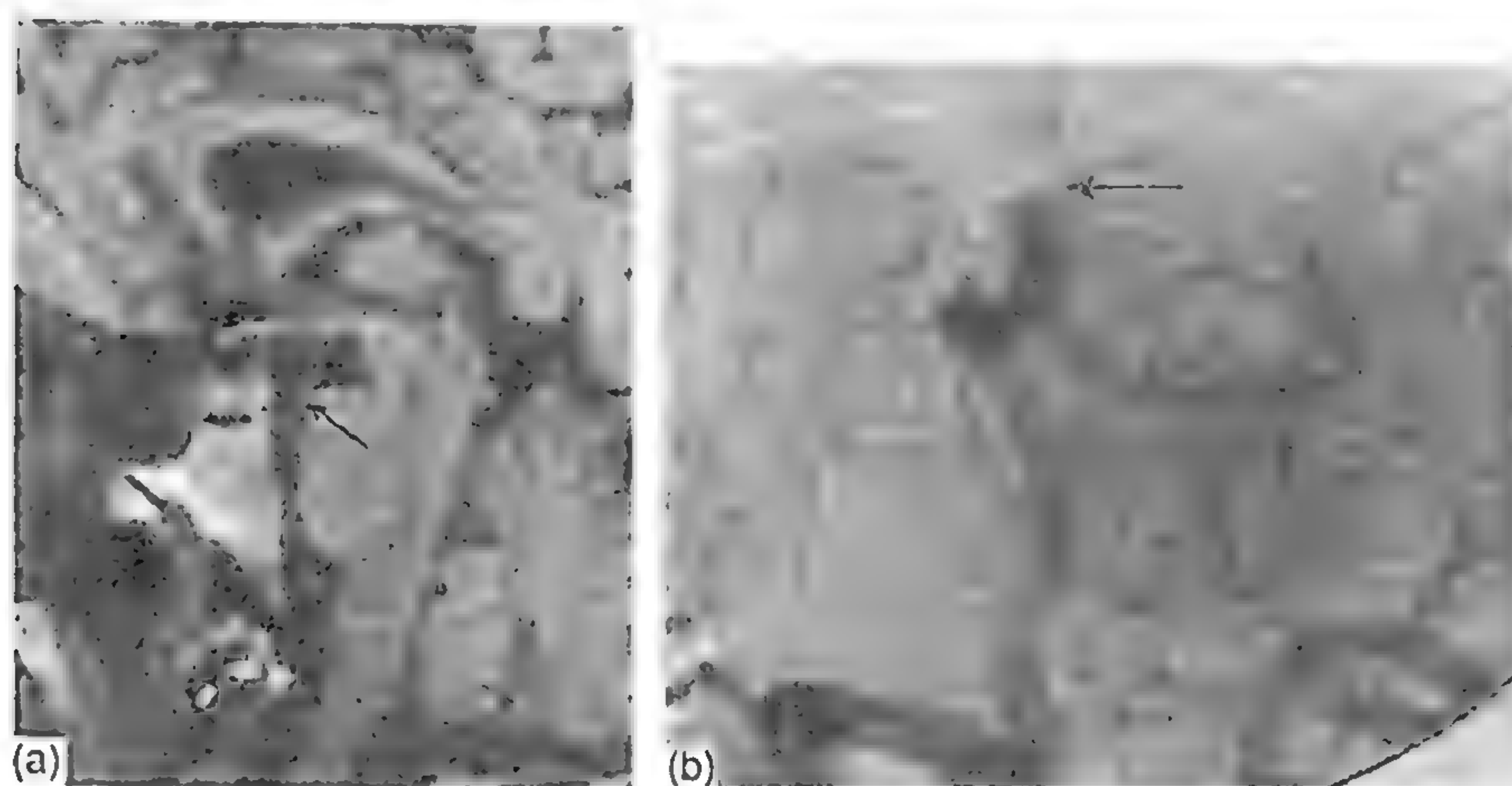


Fig. 2.19. *a* - Imagine RMN ponderată în T<sub>1</sub> arătând o creștere de semnal (săgeată) datorită trombozei arterei bazilare terminale. *b* - Substracție digitală a circulației posterioare, arătând ocluzia completă a arterei bazilare distale imediat deasupra originii arterei cerebeloase inferioare (săgeată).

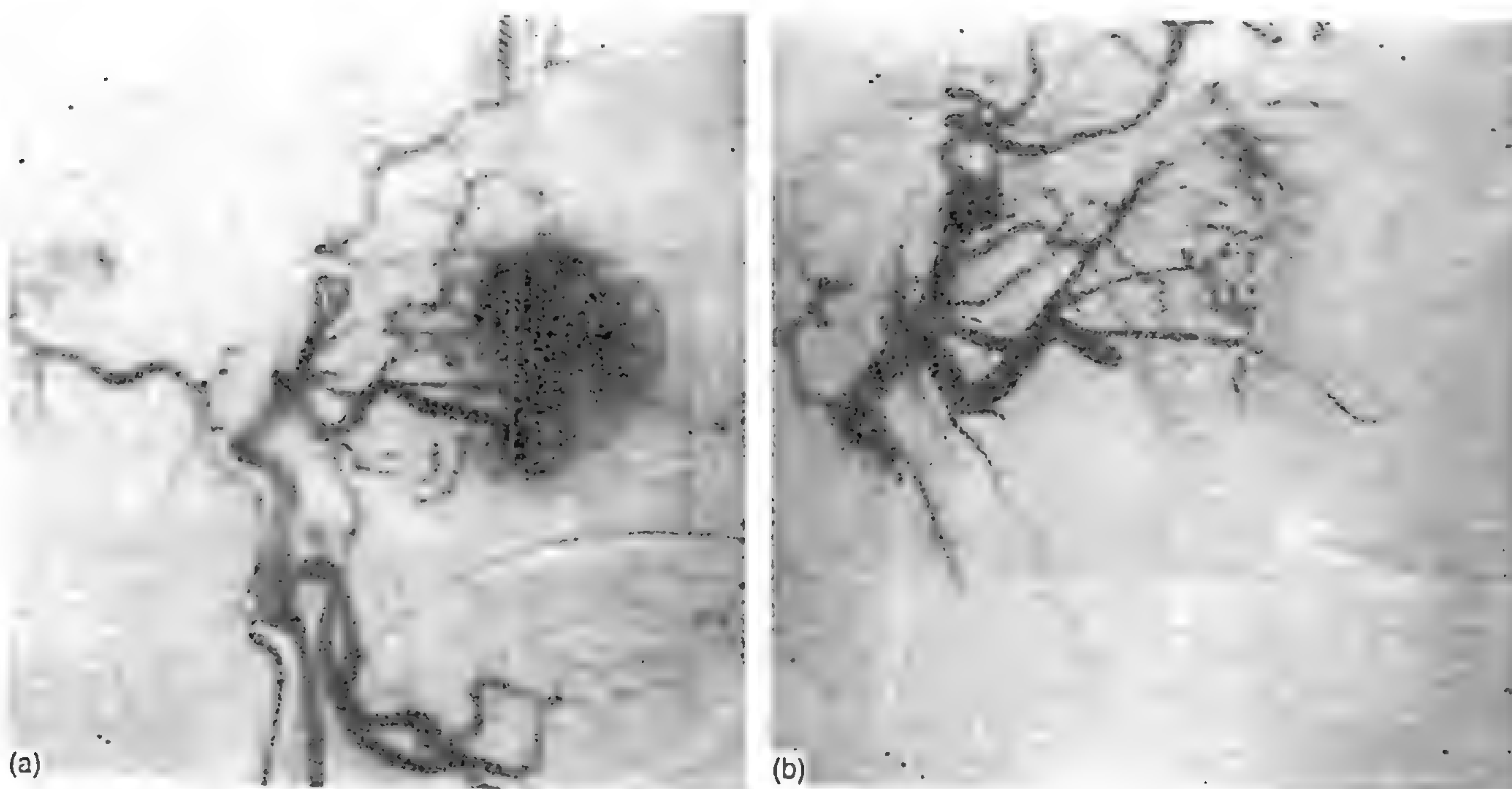


Fig. 2.20. Angiogramă carotidiană cu substracție digitală la un angiofibrom juvenil : *a*) pre- și *b*) postembolizare.



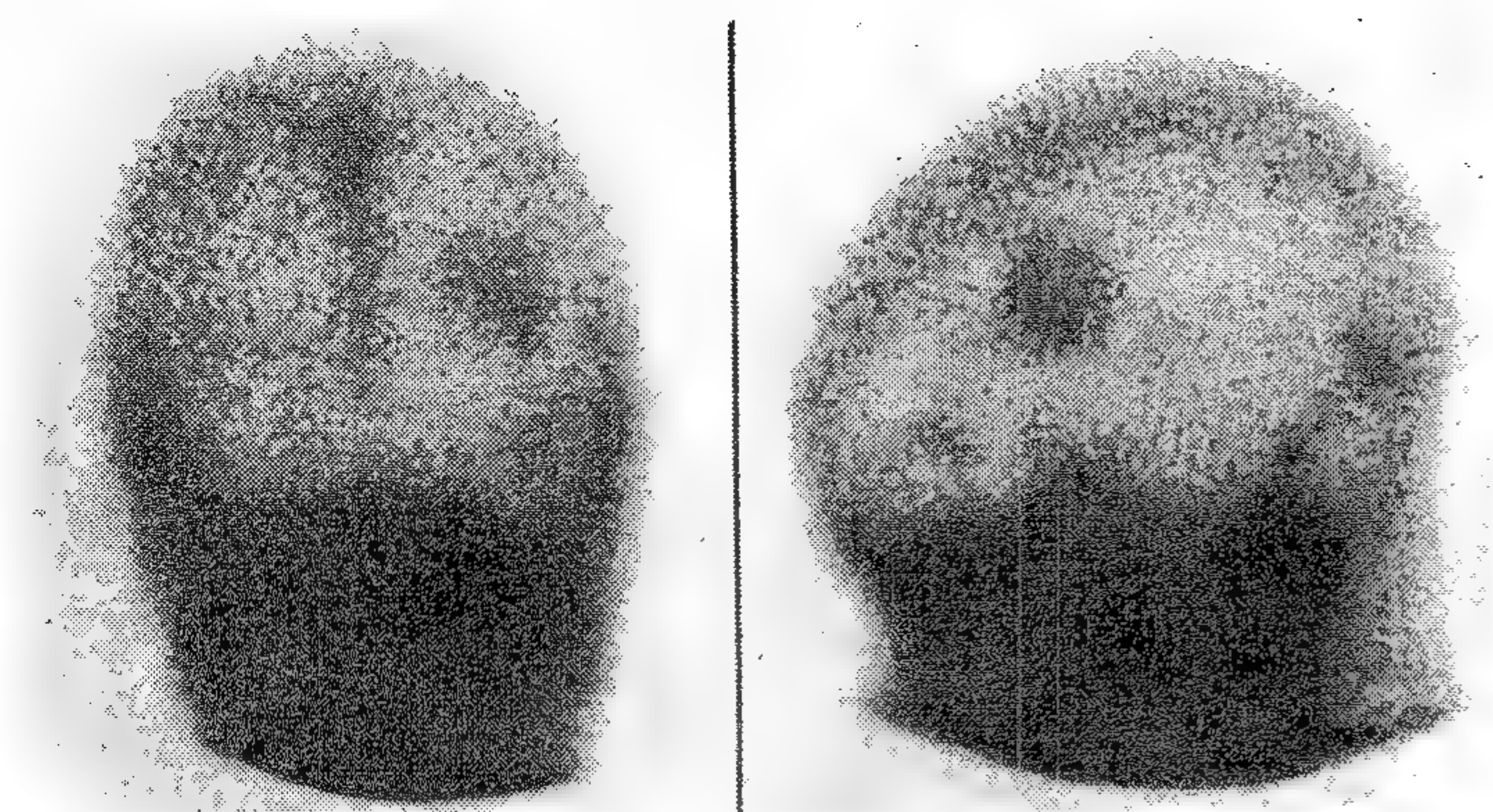


Fig. 2.21. Scintigrafie cerebrală cu radionuclizi ( $^{99}\text{Tc}$ ) la un caz cu metastaze multiple. În stânga, proiecție anteroposterioară; în dreapta, proiecție laterală stângă. (Cu bunăvoința dr. H.G. Testa, Manchester Royal Infirmary. Marea Britanie.)

Ocluzia vasculară permanentă poate fi obținută prin injectarea de polimeri lichizi embolizanti precum methoxy- și cianoacrilatul. Acest tip de embolizare este metoda de elecție folosită în multe malformații arterio-venoase intracerebrale inoperabile. Scopul este de a reduce malformația la o dimensiune convenabilă (2cm) pentru radioterapie. Embolizarea în aceste circumstanțe comportă un risc semnificativ, este laborioasă, scumpă și cere multă experiență.

Tratamentul endovascular al anevrismelor cerebrale implică ocluzia lumenului anevrismal prin balonașe detașabile ori prin introducerea unor mici fragmente de metal care să provoace tromboza. Tehnica este practică tot mai frecvent, dar rezultatele sunt încă imprevizibile, iar beneficiul pe termen lung, în comparație cu cel al clipării chirurgicale, încă nesigur. Ocluzia endovasculară are valoare mai mare în tratamentul anevrismelor gigante și a înlocuit în mod curent ocluzia chirurgicală în tratamentul anevrismelor de sinus cavernos inoperabile.

Folosirea baloanelor sau a angioplastiei cu laser în tratamentul stenozei arterelor carotide sau vertebrale este în creștere. Grijă inițială că angioplastia ar favoriza propagarea embolilor nu a fost confirmată. Experiența a arătat că angioplastia cerebrală este o tehnică relativ sigură și este cea mai bună opțiune la mulți bolnavi arteriopati la care riscul anesteziei generale este inacceptabil.

Angioplastia folosind catetere cu microbalonaș a fost folosită pentru a trata spasmul arterial consecutiv hemoragiei subarahnoidiene. Angioplastia arterelor cerebrale mijlocii și anterioare pare să îmbunătățească prognosticul pacienților cu spasm sever dar comportă un oarecare risc de perforație arterială. Injectia agenților trombolitici a fost folosită pentru a minimiza efectele produse de embolii arteriali cerebrali. Tehnica necesită o cateterizare superselectivă, iar tratamentul trebuie inițiat timpuriu, de preferat în primele două ore după embolizare. Tromboliza imediat postoperatorie la pacienții care au suferit migrarea unor emboli cerebrali în cursul operației de by-pass cardiac poate să șteargă complet deficitul neurologic. Încercările de tromboliză la mai mult de două ore după eveniment se asociază cu o rată mai scăzută de succes și cu un risc crescut de hemoragie cerebrală. Tromboliza nu și-a demonstrat valoarea în tromboza cerebrală spontană, din cauza intervalului prea lung de la debut la prezentare.

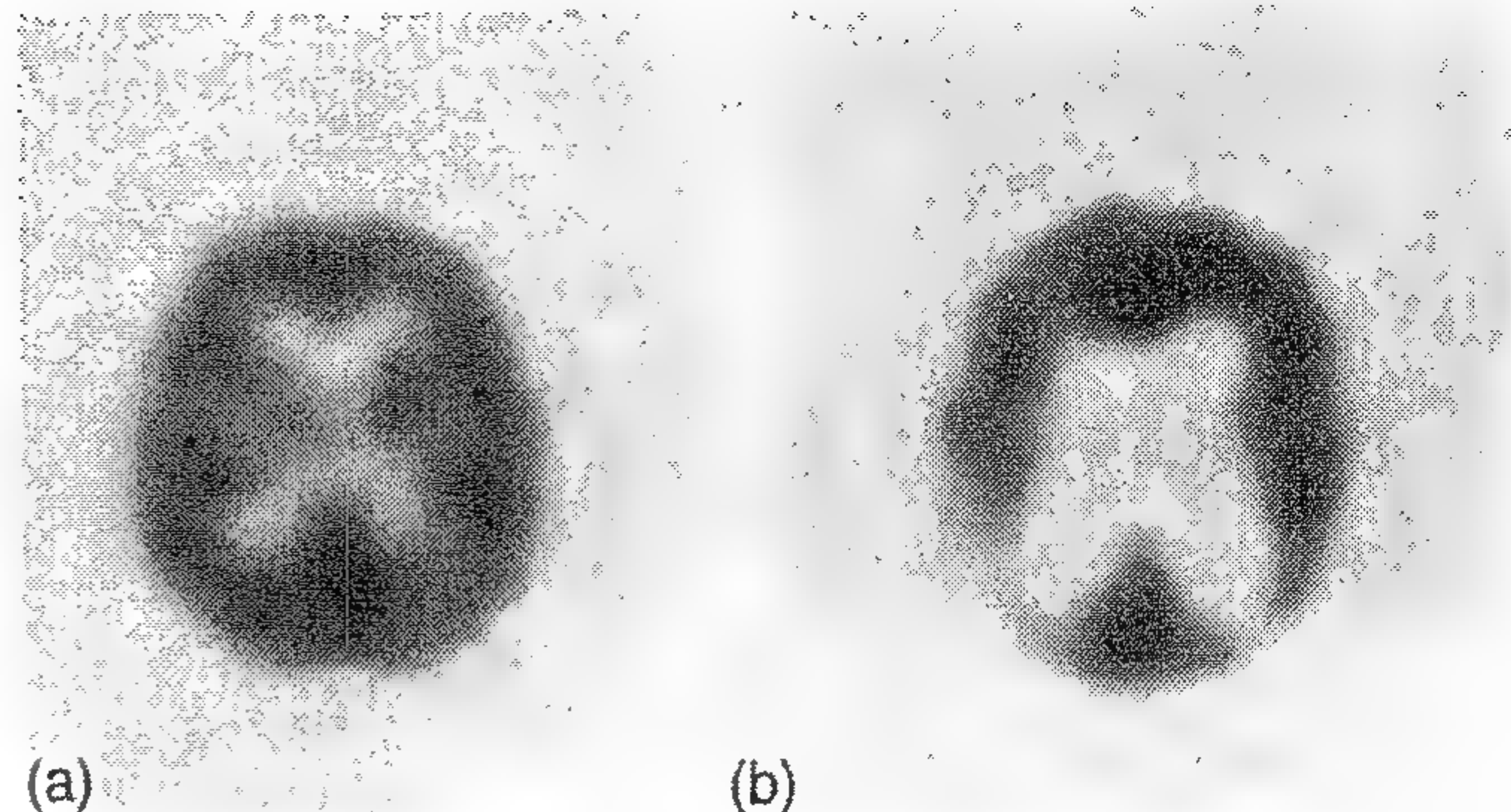


Fig. 2.22. Imagini transaxiale cu  $^{99}\text{Tc}$  HM-PAO: a - subiect normal; b - boala Alzheimer. A se nota distribuția uniformă a traserului la subiectul normal și captarea scăzută în regiunile parieto-occipitale la pacientul cu boala Alzheimer. (Cu bunăvoința dr. H. G. Testa, Manchester, Royal Infirmary, Marea Britanie.)

## Scintigrafia cerebrală cu radioizotopi

Substanțele radiofarmaceutice administrate intravenos se echilibrează în fluidul extracelular și în mod normal nu pătrund prin bariera hematoencefalică. Technetium ( $^{99}\text{Tc}$ ) sub formă de pertechetat este cel mai folosit agent intravenos pentru studiul cerebral static. Detectorii așezați într-un scanner rectilinear, gama-camera, înregistrează activitatea din țesuturile moi, sinusurile venoase majore și unele procese patologice ale creierului. Structurile normale ale creierului nu sunt vizualizate. Numai anomaliile vasculare care distrug bariera hematoencefalică se evidențiază. Imagistica folosind radionuclizi este sigură, comportă doze mici de radiații și poate fi efectuată ambulator. Sensibilitatea metodei depinde nu numai de localizarea și dimensiunea anomaliilor ci și de natura acestora (fig 2.21). O frecvență mare a rezultatelor fals negative poate fi anticipată pentru fosa posterioară și baza craniului, indiferent de dimensiunea sau caracterul histologic al leziunii, datorită activității țesuturilor supraiacente. Imagistica cu radionuclizi suferă semnificativ din cauza lipsei de caracterizare tisulară. Zonele de infarctare cerebrală pot mima, de exemplu, în primele două săptămâni, o activitate tumorală datorită captării de izotopi. Au fost propuse câteva metode de măsurare a fluxului sangvin folosind traseri nedifuzabili, precum  $^{133}\text{Xe}$ , prin inhalație sau injecții intracarotidiene. Ele nu sunt metode de rutină în examinarea paraclinică. Un minicalculator cuplat la o gama-cameră permite obținerea rapidă de imagini în dinamică (una pe secundă sau mai mult), ce pot fi sortate digital și apoi prelucrate. O asemenea angiografie cu radionuclizi permite demonstrarea unor variații patologice ale circulației.

Aparatele moderne pot produce imagini care arată distribuția radioizotopilor într-o secțiune de țesut. *Single proton emission computed tomography* (SPECT) folosește tehnici de reconstrucție pe calculator similare cu cele întrebuintate în CT, dar poate furniza și imagini în planul standard axial. O nouă clasă de agenți cerebrali marcați cu emițători fotonici de radiații gama: iodoizopropyl amfetamina (IMP) și hexa-metyl-propolinamina (HM-PAO), care traversează rapid bariera hematoencefalică, oferă un mijloc de a genera imagini ale metabolismului cerebral regional. Captarea de HM-PAO a fost folosită pentru a identifica activitatea neuronală crescută, responsabilă de epilepsia focală, pentru a diferenția varietatea tulburărilor atrofile din demențe (fig.2.22) sau pentru a confirma moartea creierului.



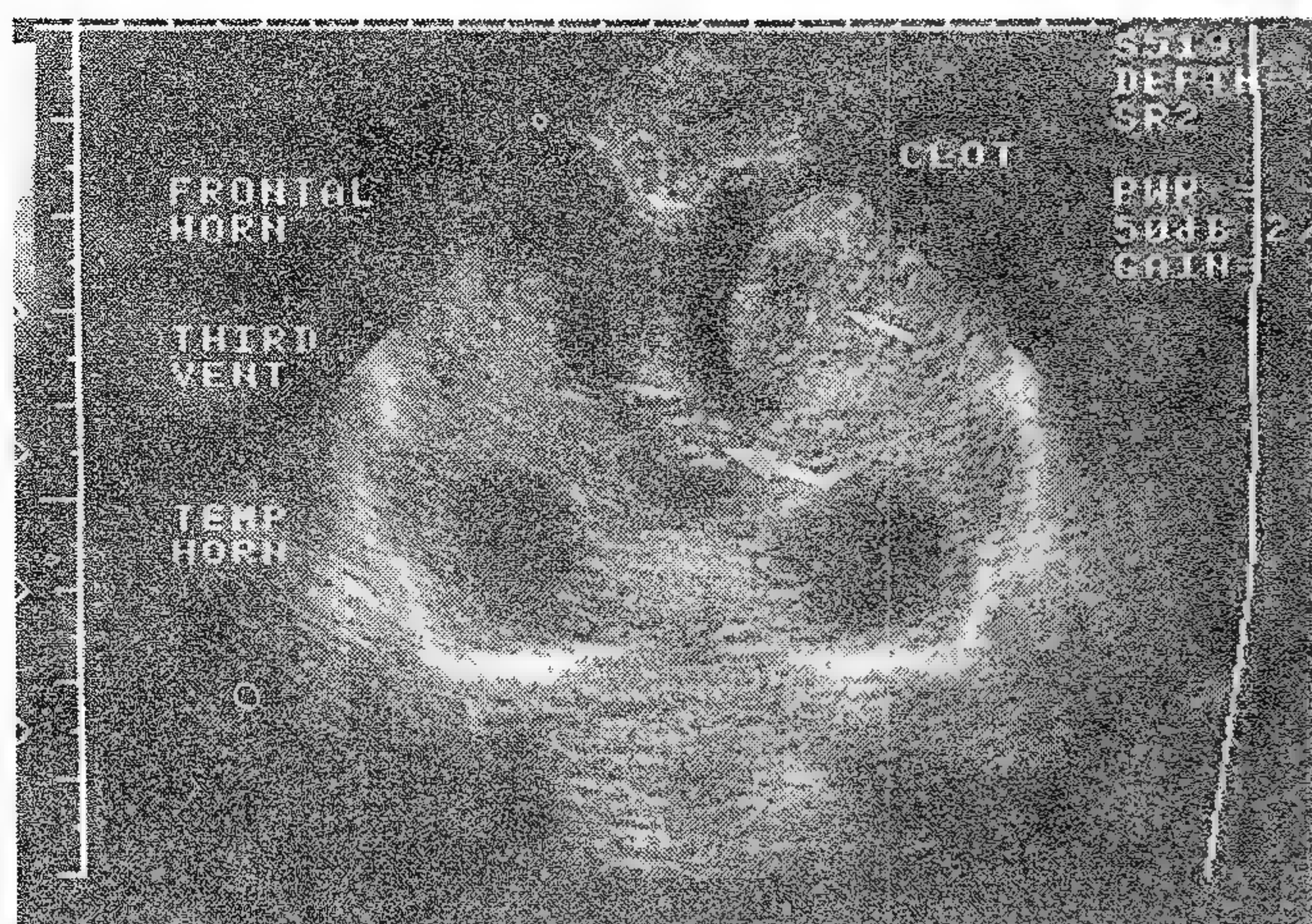


Fig. 2.23. Secțiuni coronale transcraniene cu ultrasunete, arătând o hemoragie periventriculară bilaterală cu extensie intracranială (săgeata mică) și intraventriculară (săgeata mare). De notat dilatarea ventriculului III și a ventriculilor laterali datorită hidrocefaliei secundare neobstructive. (Cu bunăvoința dr.S.Russell, St. Mary's Hospital, Manchester, U.K.).

Tomografia prin emisie de pozitroni (PET=*Positron Emission Tomography*) permite detectarea unor izotopi radioactivi cu viață scurtă precum  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  și  $^{15}\text{O}$ , dar necesită prezența unui ciclotron în apropiere. Studiile privind metabolismul glucozei și sinteza proteinelor ca funcții ale activității cerebrale sunt încurajatoare, în special în studiul tulburărilor cognitive.

Cisternografia radioizotopică poate fi efectuată folosind material solubil nonlipidic injectat intratecal, ca, de exemplu, o proteină marcată, precum albumina serică radioizotopică (RISA), sau chelații anorganici precum  $^{169}\text{Yb}$ . Astăzi, CT și RMN sunt metode mai atractive pentru a vizualiza morfologia sistemului ventricular și dinamica circulației LCR.

## Ventriculografia

Vizualizarea sistemului ventricular cerebral prin introducerea de aer, ulei iodat sau substanțe de contrast iodate solubile printr-un orificiu de trepan, cere o intervenție chirurgicală și va fi recomandată după acceptul pacientului. Ventriculografia a fost înlocuită azi aproape complet prin CT și RMN, rămânând folosită numai în perspectiva unor intervenții stereotaxice.

## Pneumoencefalografia

Vizualizarea sistemului ventricular și a spațiilor sub-arahnoidiene necesită introducerea fracționată de 25–30 ml aer pe cale lombară și poziționarea selectivă a capului pacientului pentru a contrasta cu aer structurile de interes. Ea nu trebuie efectuată, în afara unor circumstanțe excepționale, în prezența hipertensiunii intracraniene. Pneumoencefalografia este azi înlocuită de CT și RMN.

## Investigațiile cu ultrasunete

Vibrațiile ultrasonice se produc prin trecerea unui curent electric printr-un cristal special. Undele ultrasonore generate astfel trec liber prin substraturile omogene dar sunt reflectate de unele interfețe, urmând a fi detectate de același cristal. Acest procedeu este cunoscut drept scanning "A". Scanningul "B" este desemnat a produce o imagine a structurilor interne prin mișcarea controlată a sondei, imagine care poate fi obținută în timp real. Metoda nu întrebunțează radiații ionizante și nu prezintă riscuri, dar necesită o îndemânare considerabilă a operatorului.

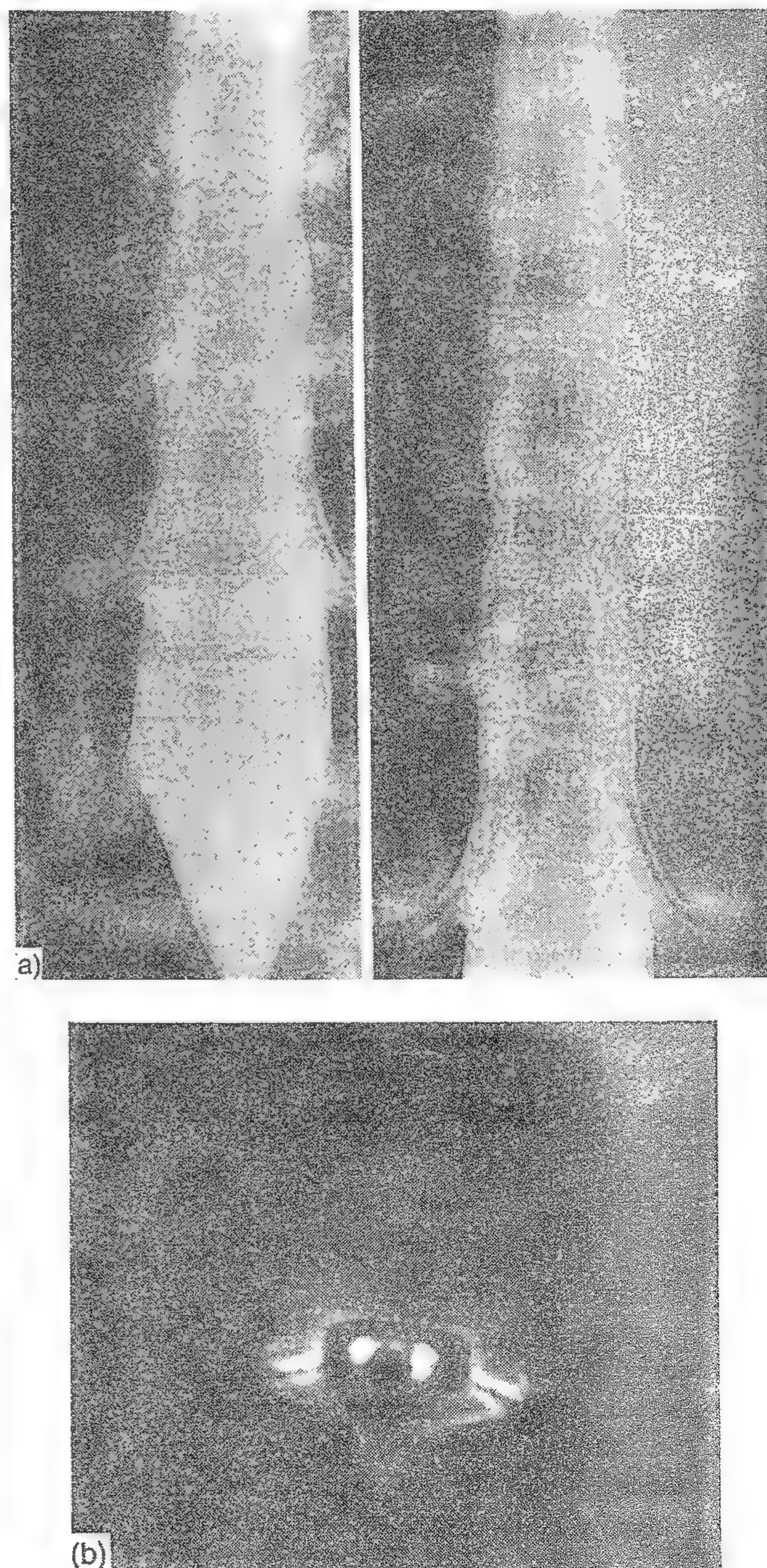


Fig.2. 24. Disrafism spinal: a - mielografie cu contrast lichid; b - mielografie asistată de calculator.



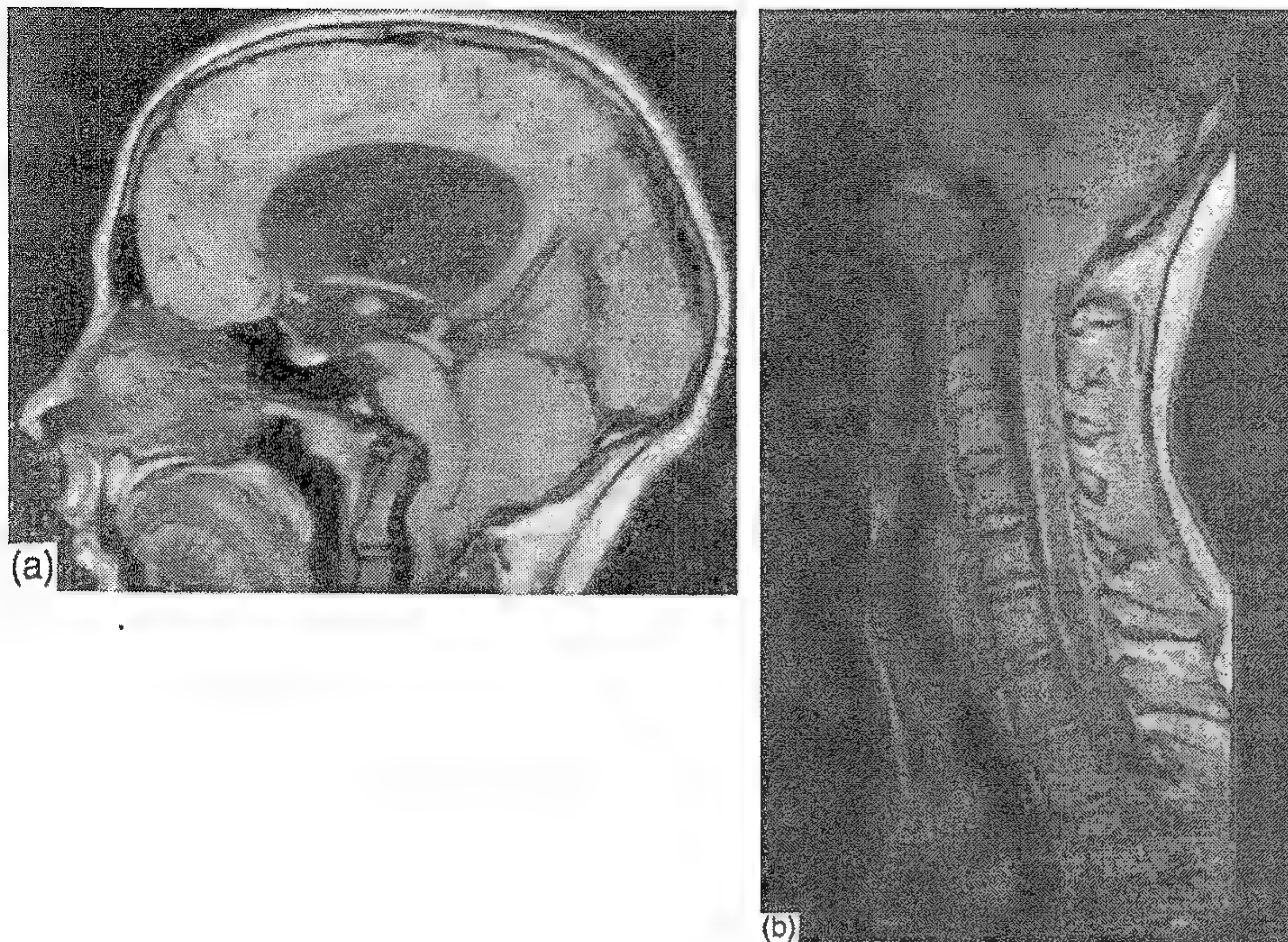


Fig. 2.25. Imagini RMN parasagitale ponderate în T<sub>1</sub>: *a* - malformație Chiari II - prolaps al bulbului și al cerebelului posterior prin foramen magnum; *b* - cavitate siringomielică în măduva cervicală.

Scanningul "A" poate vizualiza structurile intracraniene de linie mediană, pereții ventriculari și colecțiile subdurale. Scanningul "B" poate fi folosit cu succes în interiorul cutiei craniene la sugari prin "fereastra" fontanelei deschise. La nou-născuți el poate arăta dimensiunea ventriculilor sau prezența hemoragiilor intracerebrale (fig.2.23). Tehnica poate fi folosită intraoperator la adulți.

## Patologia medulo-spinală

### Radiografia simplă

Radiografia convențională poate revela anomaliile congenitale și câștigate ale coloanei vertebrale, precum și bolile discurilor intervertebrale. În cazul eroziunii tumorale, leziunea poate fi detectată numai atunci când o parte semnificativă a corpului vertebrei a fost distrusă. Demonstrarea interesării țesutului nervos sau a țesuturilor moi necesită tehnici mai sofisticate.

### Scintigrafia cu radioizotopi a coloanei vertebrale

Vertebrelor sunt sediul frecvent al metastazelor scheletice din cancere. Detectarea lor reprezintă aplicația cea mai importantă a scanningului scheletic. Dispunem de mai multe substanțe radiofarmaceutice utilizabile, iar captarea lor este influențată de aportul de sânge și de metabolismul mineral al osului. Una dintre cele mai folosite este fosfatul de tehneciu marcat (methylene diphosphonate).

Rolul scintigrafiei radioizotopice, ca metodă de screening în studiul bolii metastatice vertebrale, este bine precizat, deși multe

centre folosesc acum RMN ca investigație primară. Un număr de alte condiții, boli degenerative sau modificări artritice ale articulațiilor, pot determina de asemenea creșterea activității izotopice, deci și în acest caz o radiografie, o CT sau o RMN pot fi necesare în completare.

### Mielografia

Investigația țesutului nervos din interiorul canalului spinal necesită introducerea unui contrast radiografic în spațiul subarahnoidian. Medii de contrast negative (aer) și pozitive (substanțe iodate) au fost, pe rând, folosite. Mielografia cu aer necesită o tomografie suplimentară. Uleiul iodat (Myodil) a fost cândva larg folosit în mielografie, dar este abandonat. Substanțele preferate astăzi sunt agenții neionici, cu osmolaritate scăzută, care, datorită hidrosolubilității și densității mici, oferă contur rădăcinilor nervoase și conținutului intratecal. Mediul de contrast poate fi introdus pe cale lombară sau cisternală. Când este limitată la coloana lombară, tehnica poartă numele de radiculografie (fig.2.24). Rolul mielografiei este acela de a indica localizarea anatomică a proceselor patologice din canalul vertebral și de a clarifica relația lor cu dura (extra- sau intradurale) sau cu măduva spinării (extra- sau intramedulare).

### Tomografia axială computerizată (CT) și mielografia asistată de calculator (CAM)

După cum s-a arătat mai sus, CT este un procedeu non-invaziv, oferind o proiecție axială a anatomiei topografice spinale pe fondul detaliat al mușchilor paravertebrali, al structurilor vasculare și organelor cavitare. Ea oferă în special o identificare precisă a configurației articulare, a joncțiunii apofizelor și a relațiilor lor cu canalul vertebral și cu orificiile intervertebrale. Prin natura sa



cantitativă, ea poate oferi, de asemenea, o estimare directă a gradului de mineralizare osoasă din scheletul axial.

CAM reprezintă studiul prezenței mediului de contrast în spațiul subarahnoidian spinal prin CT. Sensibilitatea mai mare a CT permite detectarea mediului de contrast hidrosolubil în concentrații mult mai mici decât prin radiografia convențională. Injectat pe cale lombară, mediul de contrast apare în coloana toracică la o oră și în cea cervicală sau în spațiul subarahnoidian cerebral la 1–2 h de la injectare.

Rolul CT și CAM în evaluarea leziunilor spinale este tot mai mult concurat de RMN.



Fig. 2.26. RMN postcontrast ponderată în  $T_1$  a unui astrocitom chistic (săgeată) al măduvei cervicale superioare însoțit de o cavitate întinsă, conținând resturi degradate de țesut, ce coboară până la nivelul  $C_6$ .

### Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (RMN)

RMN oferă câteva avantaje majore asupra celorlalte tehnici de investigație spinală și, acolo unde este accesibilă, a înlocuit aproape complet mielografia, CT și CAM drept investigații de elecție. RMN este neinvazivă, nu presupune iradierea și permite obținerea de imagini sectionate în multiple planuri. Înregistratoarele de suprafață oferă imagini de o înaltă rezoluție cu zgomot de fond scăzut. Grilele de

detectori fazați permit vizualizarea întregii coloane vertebrale. Combinarea imaginilor ponderate în  $T_1$  și  $T_2$  oferă un grad de caracterizare a țesuturilor neatins de nici o altă modalitate de investigare.

Leziunile intramedulare sunt vizualizate direct de RMN. Întinderea lor craniocaudală poate fi demonstrată prin folosirea imaginilor parasagitale și coronale. Diferențierea dintre chisturile siringomielice (fig.2.25) și tumorile solide este relativ facilă (fig.2.26). Aplicarea substanțelor de contrast accentuează imaginea de tumoare intramedulară în aproape toate cazurile iar investigația postcontrast în  $T_1$  oferă o metodă precisă pentru a elucida extinderea tumorii înainte de intervenția chirurgicală sau radioterapie.

Leziunile extramedulare intradurale și relația lor exactă cu măduva spinării și rădăcinile nervilor rahidieni se văd bine pe imaginile obținute în  $T_1$  sau în  $T_2$  (fig.2.27). Spre deosebire de meningioame, tumorile neurofibromatoase au de obicei un semnal înalt. Majoritatea leziunilor spinale extradurale produc o adâncire a sacului teccal care poate fi bine demonstrat prin aplicarea anumitor radiofrecvențe la care lichidul cefalorahidian apare cu semnal înalt (alb), producând un efect de mielogramă (fig.2.28). Distrugerea osoasă consecutivă a leziunilor neoplazice extradurale nu se poate demonstra bine pe imagistica obișnuită. Imaginile de ecou în gradient și discordanță de fază pot oferi în acest caz o demonstrare de mare acuratețe a invaziei osului prin metastaze (fig 2.29).

RMN are un rol aparte în examinarea bolilor degenerative ale coloanei. Boala degenerativă a discului intervertebral poate fi identificată timpuriu prin pierderea semnalului înalt – normal – al nucleului pulpos pe imaginile ponderate în  $T_2$  (fig.2.28). Prolapsul, protruzia sau fragmentele sechestrare de disc pot fi clar evidențiate. Modul de compresie asupra structurilor nervoase poate fi determinat pe imagini parasagitale și axiale. Pot fi, de asemenea, puse în evidență cu exactitate stenoza canalului spinal, contribuția afectării fațetelor articulare și hipertrofia ligamentelor. Imaginile parasagitale ponderate în  $T_1$  evidențiază direct orificiile de conjugare și prezența unei compresii a rădăcinii nervilor rahidieni.

### Angiografia spinală

Principalele surse de irigare a măduvei spinării sunt artera spinală anterioară și cele două artere spinale posterioare care merg de-a lungul rahisului, fiind alimentate de arterele radiculare. Vasele aferente anomaliilor vasculare spinale emerg la distanță de leziune și o cateterizare selectivă a mai multor asemenea vase este de obicei necesară. Angiografia spinală are valoare în diagnosticul malformațiilor arteriovenoase și al fistulelor arteriovenoase durale, dar are un rol limitat în investigarea tumorilor spinale.

### Intervenții chirurgicale

Intervenția endovasculară în canalul spinal se limitează la embolizarea malformațiilor arteriovenoase și a fistulelor arteriovenoase durale. Malformațiile arteriovenoase spinale sunt rare; ele apar de obicei la adultul tânăr, însoțindu-se lent de un deficit neurologic progresiv. Diagnosticul este adesea sugerat de demonstrarea unei vene spinale dilatate pe mielografie sau RMN, dar angiografia este chemată să confirme diagnosticul și să identifice vasele aferente majore care ar putea fi disponibile pentru embolizare.



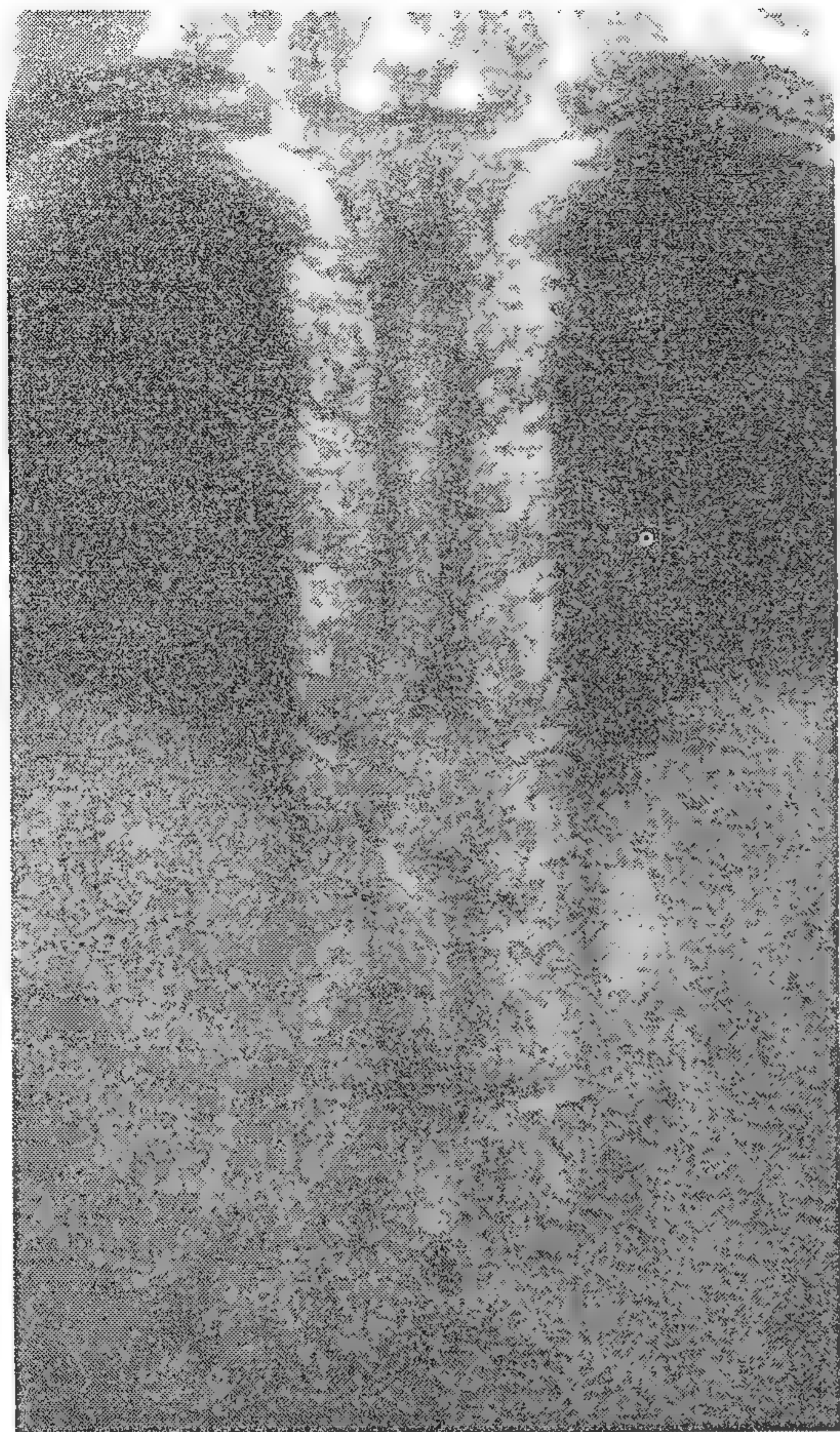


Fig. 2.27. Imagine coronală RMN ponderată în T<sub>1</sub> a unui meningiom toracic intradural comprimând măduva spinării.

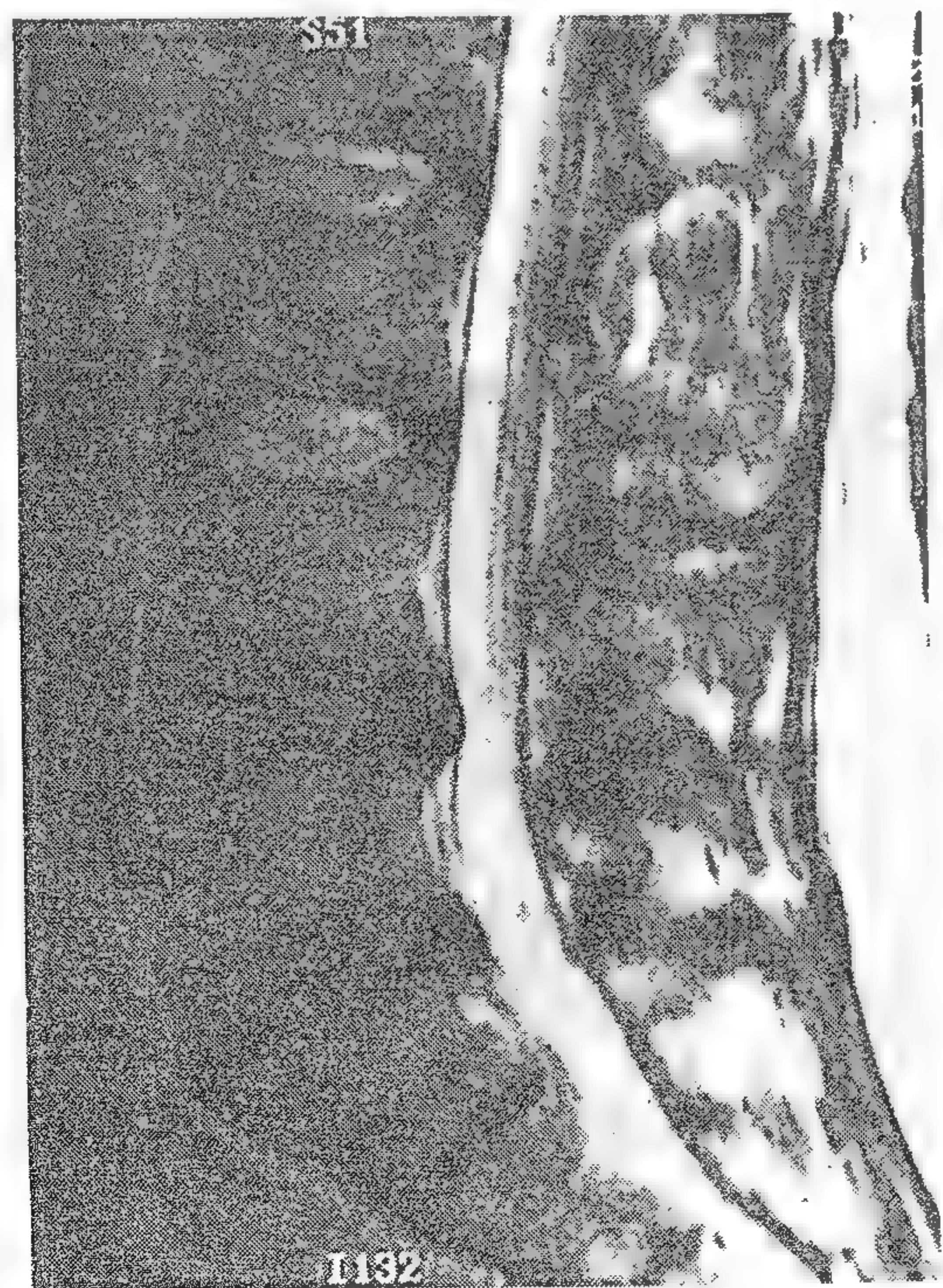


Fig. 2.28. Secțiune sagitală RMN ponderată în T<sub>2</sub> a coloanei lombare. De notat degenerarea discurilor intervertebrale la L<sub>4</sub> - L<sub>5</sub> și L<sub>5</sub> - S<sub>1</sub>, cu pierderea semnalului discal și herniere a discului.

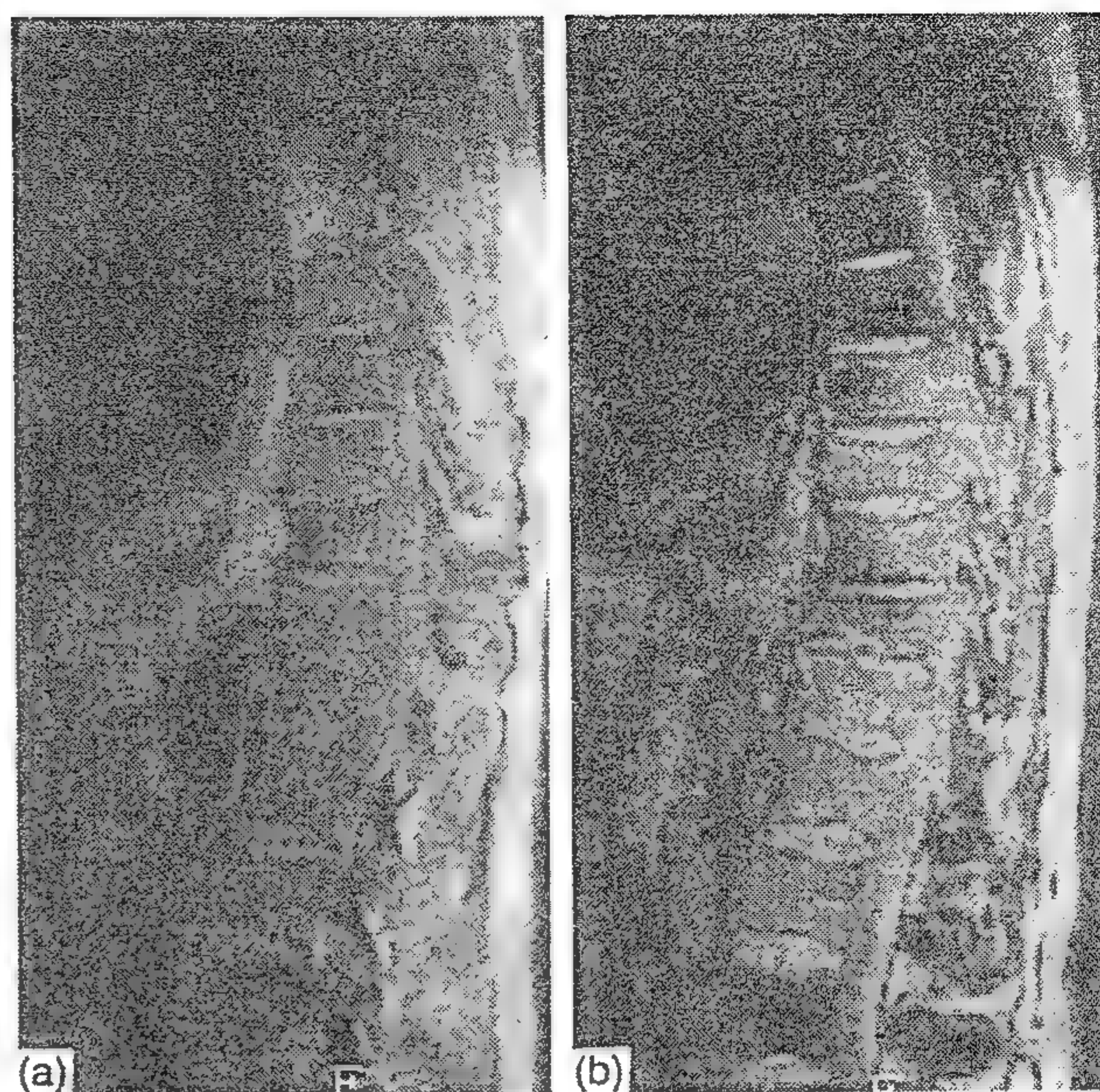


Fig. 2.29. Imagini RMN la un pacient cu metastaze prostatice extinse: a - imagine în gradient de ecou; b - imagine în gradient de ecou și discordanță de fază. Măduva spinală normală apare ca o arie de semnal scăzut (neagră); ariile cu semnal înalt reprezintă invazia metastatică.

Se folosesc agenți de embolizare permanentă introduși după cateterizarea supraselectivă a principalelor artere aferente. Injecțiile se pot face numai distal de ramurile radiculare care irigă măduva, dar injecția în vasul care alimentează artera radiculară spinală principală (Adamkiewicz) este rareori posibilă tehnic. În ciuda acestor dificultăți, malformațiile arteriovenoase spinale pot fi tratate prin embolizare în majoritatea cazurilor.

Fistulele durale arteriovenoase apar la pacienții de vârstă medie și la bătrâni. Ele induc simptome prin compresie vasculară a conului medular datorită dilatării mari a venelor spinale și extradurale. Majoritatea fistulelor durale arteriovenoase sunt alimentate de o singură fistulă arteriovenoasă directă localizată în jurul tecii unei rădăcini nervoase de la nivel lombar sau dorsal inferior. Embolizarea este, de obicei, tehnic posibilă, dar rezultatele favorabile apar numai în 50% din cazuri.

CT și fluoroscopia pot fi folosite cu considerabilă acuratețe în ghidarea biopsiilor spinale. Biopsia sub observație CT are o mare valoare și oferă, de obicei, suficient țesut pentru studiul histologic și microbiologic, evitând deschiderea chirurgicală altădată necesară.

Colapsul vertebral dureros, provocat de hemangioame, malformații venoase sau neoplasme (limfom, leucemie, mielom), poate fi tratat radical sau paliativ prin injectarea ghidată radiologic de ciment osos metacrilat. În această tehnică numită vertebroplastie, se umple cu ciment spațiile trabeculare ale vertebrei tasate, îmbunătățind stabilitatea și rezistența osului afectat. În cazurile bine selectate, vertebroplastia poate opri un proces distructiv benign și poate calma pentru o bună perioadă de timp durerile pacienților cu tumori spinale distructive maligne.



## Bibliografie

- Atlas, S.W. (ed.) (1991). *Magnetic resonance imaging of the brain and spine*. Raven Press, New York.
- Berenstein, A. and Lasjaunias, P. (1992). *Endovascular treatment of cerebral lesions*. Springer-Verlag, Heidelberg.
- Grainger, R.S. and Allison, D.J. (1992). *Diagnostic radiology: an Anglo-American textbook of imaging. Part 9. Neuroradiology*. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Isherwood, I. (ed.) (1991). *Neuroimaging. Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 4, (6), 827-66.
- Isherwood, I. (ed.) (1992). *Neuroimaging. Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 5 (6), 841-80.
- Sutton, D. (ed.) (1992). *A textbook of radiology and imaging. Part 7. The central nervous system*. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Woolpert, S.M. and Barnes, P.D. (1992). *MRI in pediatric neuroradiology*. Mosby Year Books, St. Louis.

## 2.2. Electroencefalografia

B.B. MACGILLIVRAY

(Traducerea: D.M.Psatta)

Electroencefalograma (EEG) evaluează aspecte ale funcției cerebrale și este, în general, o sursă de informații subtilizată. Investigația de rutină este relativ ieftină, simplă, neinvazivă și poate fi folosită la patul bolnavului sau pentru o monitorizare pe termen lung. Oferă informație funcțională și este de cel mai mare folos în cazul în care nu există anomalii structurale clar demonstrabile. Cum este adeseori utilă în elucidarea efectelor secundare sau a naturii modificărilor structurale, ea nu este o metodă alternativă ci mai degrabă una complementară pentru tomografia computerizată (CT) sau investigația prin rezonanță magnetică nucleară (RMN). Întrucât nu revelează decât modificările funcționale, unele leziuni structurale sau afectări structurale tranzitorii pot fi trecute cu vederea. Este o bună metodă de urmărire în evoluție a unor boli neurologice.

### Natura EEG

EEG furnizează date despre creier cam în același mod în care EKG furnizează date despre inimă iar modul lor de interpretare este similar. Dacă geneza EKG este bine cunoscută, EEG este o funcție mult mai complexă, cu mulți generatori distribuiți în tot creierul și sensibilă la influențe subtile ca nivelul atenției, conștiinței etc. Topografia manifestărilor este importantă. Înregistrările se măsoară în microvolți ( $\mu V$ ) și necesită un echipament destul de sofisticat pentru a evita artefactele și influențele externe. Interpretarea necesită o foarte bună cunoaștere a tehnologiei și a relațiilor clinice, neputând fi făcută de către neinițiați.

Din considerente practice, EEG se poate presupune a fi generată numai de neuronii scoarței cerebrale. Elementele paraneuronale, tumori, cheaguri de sânge, infarcte, chisturi sau abcese sunt intrinsec silențioase, deși adeseori pot avea efect asupra funcționării și deci a activității EEG a neuronilor adiacenți și a conexiunilor lor la distanță. Comportamentul funcțional al neuronilor corticali reflectat de EEG este

afectat de circumstanțe locale, cicatrice gliale, infiltrate, infecții, anoxie, tulburări metabolice, sau, mai ales, de influențe excitatorii și inhibitorii din structurile profunde conectate la neocortex precum talamusul și trunchiul cerebral. Unele dintre cele mai importante modificări EEG apar în cursul somnului și le pot depăși cu mult pe cele întâlnite în condiții patologice.

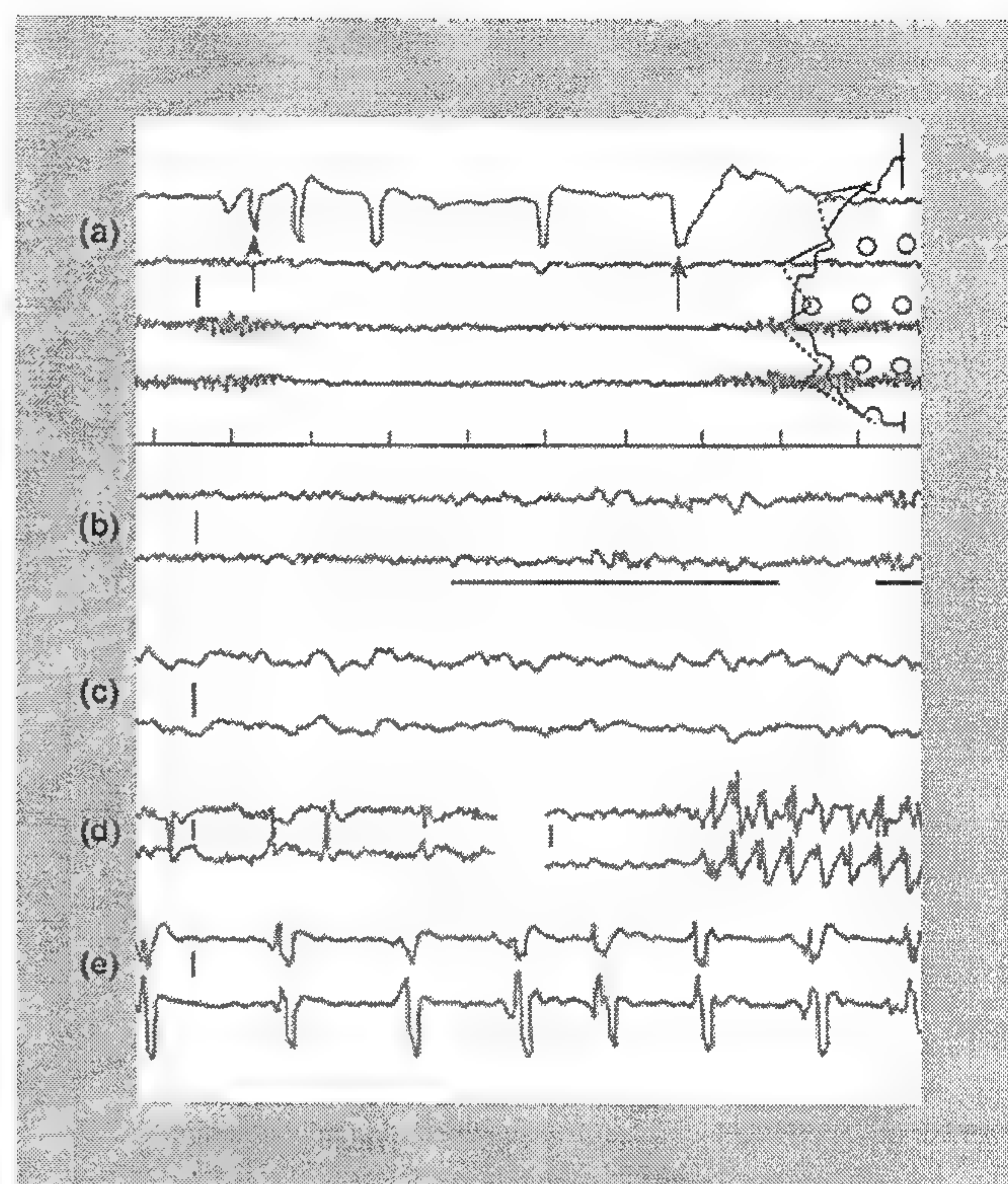


Fig. 2.30. Exemple de trasee EEG: a - înregistrare normală și efectele atenției la deschiderea ochilor (între săgeți). Montajul în dreapta; b - anomalii modeste intermitente într-o afecțiune cerebrovasculară; c - activitate neregulată în encefalită; d - stânga, vârfuri epileptice focale; dreapta, debutul descărcării epileptice generalizate; e - descărcări supravoltate repetitive după o anoxie cerebrală globală prevestind sfârșitul fatal. Marcajul orizontal în (a) indică secunda pentru toate traseele; barele verticale = 100  $\mu V$ .

Anomaliile EEG sunt datorate fie deconectării corticale, rezultând adesea din leziuni la distanță, fie unei descărcări patologice sincrone a neuronilor, în caz de epilepsie. Cititorul trebuie să înțeleagă că prezența unei anomalii EEG cu o anumită localizare pe scalp nu arată în mod obligatoriu o patologie locală, cortexul subiacent putând fi normal. Toate anomaliile EEG trebuie interpretate în lumina conexiunilor anatomice din interiorul creierului.

Fiecare electrod "privește" activitatea coordonată sau sincronă a neuronilor dintr-un volum aproximativ de 2-3 cm în diametru din cortexul subiacent, reprezentând activitatea medie a câtorva zeci sau sute de mii de neuroni (strict vorbind, electrodul captează media potențialelor postsinaptice ale neuronilor mari piramidali ai neocortexului). Desincronizarea acestor neuroni, atunci când cortexul prelucrează activ informația, se traduce printr-un traseu EEG de voltaj scăzut fără unde evidente, asemănătoare zgomotului de fond. Acesta este prezentat în fig. 2.30, a unde ritmul normal



occipital de 10 c/s este abolit de deschiderea ochilor, ca răspuns de trezire. Această simplă manevră de răspuns ne permite concluzia foarte importantă că sistemele de alertă din trunchiul cerebral sunt funcționale și operează asupra neocortexului prin conexiuni anatomice intacte.

Aproximativ o treime din cortexul cerebral din profunzimea șanțurilor, cel îngropat sub opercule precum insula sau cel de pe fața medială și bazală a creierului, este în general inaccesibilă înregistrării EEG directe. Leziuni active în aceste zone pot fi însă deduse din modificările apărute altundeva, dar această diferență în reprezentare trebuie reținută atunci când legăm EEG de condiția clinică.

## Înregistrarea EEG

EEG este în mod normal înregistrată cu 20–22 de electrozi plasați la 6–8 cm unul de altul pe scalp, într-o poziție regulată, standard, care leagă ariile înregistrate de anumite regiuni anatomice din creier. Fiecare din cele 8, 16 sau mai multe trasee (canale) ale înregistrării reprezintă diferențele de potențial care se produc între perechi de electrozi, determinate conform montajului (fig.2.30,a). Înregistrarea standard durează aproximativ 40 de minute (20 de minute de înregistrare propriu-zisă pe hârtie pliată și adnotată). Procedul include în mod obișnuit o perioadă de trei minute de hiperventilație care are efectul de a activa anomaliile EEG latente prin alcaloza hipocapnică.

## Interpretarea EEG

Interpretarea EEG ia în considerare forma și distribuția undelor, ritmurile și complexe de undă, incidența aspectelor normale și patologice, simetria și evenimentele paroxistice. Raportul EEG începe cu un sinopsis asupra înregistrării, având scopul de a servi drept *aide-mémoire* asupra principalelor anomalii ale EEG. Pentru inițiați, raportul cuprinde indicații utile privind gradul de anormalitate al EEG și chiar interpretări legate de condiția clinică.

Un oarecare jargon este de folosință curentă. Ritm *alfa* se referă la o secvență de unde normale, aproape sinusoidale, având o frecvență de 8–13 c/s întâlnite în ariile occipitale atunci când pacientul se află cu ochii închiși, în condiții de repaus (fig.2.30,a). Acest ritm se poate încetini într-o serie de condiții metabolice și toxice. Ritmurile *beta* sunt frecvențe rapide, mai mari de 13 c/s, întâlnite în mod normal în regiunile anterioare și centrale; ele pot fi de amplitudine mare, reflectând o predispoziție genetică (modelul individual al EEG pare a fi determinat genetic). Activitatea de tip *beta* este crescută de drogurile sedative și poate să dispară în cazul leziunilor superficiale și cronice. Ritmul *delta* sau undele izolate *delta* sunt unde lente, cu frecvență mai mică de 4c/s. El este întotdeauna anormal la adultul treaz și de obicei asociat cu patologia, însă apare în timpul somnului normal precum și la sugari, copii și adolescenți. Undele *teta* sau frecvențele lente intermediare, 4–8 c/s, sunt foarte variabile, apar de obicei în regiunile temporale și scad la maturitate. Ele au adeseori semnificație patologică.

Raportul care urmează oferă o posibilă interpretare a înregistrărilor, bazată pe investigația clinică paralelă. Majoritatea anomaliilor EEG sunt nespecifice și posibila lor variabilitate este mare. Dacă informația clinică paralelă este omisă, inadecvată sau incorectă,

raportul poate fi de asemenea greșit sau nepotrivit. Este o practică bună de a discuta concluziile raportului cu electroencefalografistul dacă vrem ca folosul investigației să fie maxim. Interpretarea trebuie întotdeauna legată de context.

## Utilizarea EEG – Principii generale

Investigațiile neurofiziologice reflectă starea funcțională a neuronilor. Observațiile EEG fluctuante reflectă, foarte corect, starea funcțională schimbătoare a creierului; observațiile însele pot fi corecte chiar dacă semnificația lor nu este întotdeauna clară.

EEG de rutină nu este decât o mostră de 15–20 min într-un continuum de reactivitate cerebrală. Cum se va arăta în continuare, investigația poate fi deseori negativă în prezența unei patologii clar identificabile, rezultatul negativ având mică valoare în unele circumstanțe. Un rezultat pozitiv, totuși, are aceeași semnificație ca orice semn fizic obiectiv și necesită întotdeauna o explicație. EEG este de mare valoare și în depistarea unor modificări de stare a activității cerebrale nelegate de patologie. Schimbările de stare acute produc anomalii EEG mult mai dramatice decât modificările intervenite lent. Există, de asemenea, o tendință a EEG de a reveni la normal o dată cu recuperarea insultului cerebral acut, deși continuă să persiste o substanțială simptomatologie clinică.

## Aplicații specifice

### În pediatrie

Creierul sugarului este foarte reactiv din punct de vedere EEG, deși în mod diferit față de adult. Principiile generale de interpretare menționate la adult rămân, dar este adeseori imposibil de a spune mai mult decât că ceva nu este în regulă. Observațiile repetate sunt adeseori necesare. Hypsaritmia este o importantă entitate diagnostică. EEG este utilă în toate formele de epilepsie, în tulburări paroxistice ale sistemului nervos, în encefalite și encefalopatii, în dezechilibre metabolice și boli degenerative.

### În tumori

EEG are valoare limitată, fiind prea imprecisă pentru localizare. Investigațiile de elecție sunt cele de imagistică. EEG are valoare atunci când acestea sunt negative sau echivoce. Apar deseori anomalii care antedatează dezvoltarea unor imagini radiologice clare, îndeosebi în gliomele infiltrative cu dezvoltare lentă. Este uneori de folos a identifica efectele asupra EEG înainte de apariția imagisticii clare.

### În leziuni vasculare

EEG poate fi utilă în diagnosticul diferențial al acestora față de tumori. Ea este foarte valoroasă atunci când avem de a face cu simple modificări ischemice (înainte de infarct) și poate fi folositoare în depistarea atacurilor ischemice tranzitorii, adesea indicând o suferință cerebrală minimă (fig. 2.30,b). Infarctele complete și vechi, ca și infarctele în ganglionii bazali și unele părți din talamus pot fi



silențioase. În hemiplegia acută clasică survenită după ictus, EEG de aspect normal este virtual semnul unui infarct capsular. Hemoragia intracerebrală produce de obicei anomalii marcate. EEG este adesea folosită în determinarea lateralității și sediului unei hemoragii subarahnoidiene. Hematoamele subdurale sunt adeseori descoperite întâmplător dar pot fi tăcute dacă sunt relativ mici sau bilaterale și cronice. Malformațiile cerebrovasculare pot fi silențioase dacă nu produc un infarct, o hemoragie sau epilepsie. EEG este adesea folosită în definirea demenței vasculare. Migrena poate produce anomalii EEG marcate chiar și între atacuri, uneori de aspect epileptiform.

### În traumatismele craniocerebrale

Foarte folosite în stadiile primare ale traumatismului cranian închis, EEG poate oferi informații despre gradul comotei cerebrale. Ea este, de asemenea, folosită în evoluția cazurilor, putând arăta o vindecare sau o potențială epilepsie.

### În tulburări metabolice și toxice și în encefalopatii

EEG are deseori importanță diagnostică în aceste condiții și este o metodă de monitorizare utilă în encefalopatiile hepatice și la bolnavii cărora li se efectuează o dializă. Hipocalcemia are efecte marcate. Un EEG normal exclude practic o dezordine severă toxică sau encefalopatică.

### În encefalite și meningite

EEG are de obicei valoare diagnostică în encefalite (fig. 2.30,c) și este folosită în identificarea unei encefalite herpetice. Ea poate confirma un diagnostic de panencefalită sclerozantă subacută sau de boală Creutzfeldt-Jakob, când apar complexe de undă caracteristice. În meningite, modificările EEG sunt mici, în afară de cazurile asociate cu o suferință cerebrală. Ele sunt mai evidente în cazul abcesului cerebral.

### În epilepsii

Epilepsia este un fenomen clinic și un diagnostic clinic. Prezența unei activități epileptice EEG, caracteristic paroxistică și conținând vârfuri foarte ascuțite de durată scurtă (fig. 2.30,d), este hotărâtoare pentru determinarea tipului de epilepsie localizată sau generalizată, a unor forme particulare (absențele însoțite de vârf-undă), a gradului de stabilitate neuronală. EEG trebuie să fie o investigație de rutină în pierderile de conștiință episodice nediagnosticate. Monitorizarea de durată prin videotelemetrie EEG și comportamentală poate rezolva cazurile incerte, ceea ce pot, de asemenea, realiza unele tehnici de înregistrare mai speciale cum ar fi înregistrările după privare de somn sau în timpul somnului indus farmacologic. Aceste tehnici, împreună cu aplicarea unor electrozi speciali (sfenoidali, la foramen ovale sau implantați profund) sunt folosite în pregătirea tratamentului neurochirurgical al epilepsiilor. Aproximativ 15–20 % din epilepticii cunoscuți pot avea ocazional o EEG normală.

### În tulburări psiho-comportamentale

Sindroamele psihiatrice clasice, tulburările personalității și nevrozele prezintă puține modificări ale EEG, care este adesea normală. Valoarea ei principală constă în a avertiza asupra unei boli organice sau a unei epilepsii ca factor etiologic. EEG poate fi folosită pentru un screening, dar rezultatele negative nu sunt

suficiente pentru a ne oferi siguranță. Anomalii apar destul de frecvent în tulburările comportamentale și ele au o semnificație necunoscută. Drogurile psihotrope pot agrava anomalile EEG sau le pot produce.

### În come

EEG poate ajuta la diagnosticul și la monitorizarea comelor. Activitatea EEG absentă nu este suficientă pentru demonstrarea morții cerebrale în Marea Britanie dar este deseori luată în considerare în alte țări (vezi subcapitolul 4.5). Există cerințe speciale de înregistrare. În unele condiții, de exemplu în infarctarea trunchiului cerebral sau în anoxia globală, EEG este un indicator sigur al deznodământului fatal (fig. 2.30,e). Totuși, în fazele inițiale ea poate greși prognosticul, semnele clinice fiind un indicator mai sigur. EEG poate servi la monitorizarea anesteziei, în chirurgia de by-pass vascular, de exemplu.

### Concluzii

Folosirea tehnicilor de calcul, cuantificarea EEG, cartografia EEG (*mapping*) și magnetoencefalografia (MEEG) evoluează rapid dar, până acum, nu au un impact sigur asupra practicii clinice. Ele nu implică principii substanțiale noi. În acest capitol s-au evidențiat principiile generale ale EEG în speranța de a oferi o înțelegere asupra naturii EEG ca metodă de diagnostic. Folosită cu discernământ, pe baza unui instructaj clar, ea poate fi de neprețuit. Ea permite o privire unică asupra activității cerebrale pentru care nu există nici un alt substitut.

### Bibliografie

- Daly, D.D and Pedley, T.A. (ed.) (1990). *Current practice of clinical electroencephalography*, (2nd edn.). Raven Press, New York. (A comprehensive, well illustrated, and excellent standard reference text).
- Fisch, B.J. (1991). *Spehlmann's EEG primer*, (2nd edn). Elsevier, Amsterdam. (A practical reference).

## 2.3. Potențiale evocate

A.M. HALLIDAY

(Traducerea: D.M. Psatta)

Investigația electrofiziologică a potențialului de acțiune din nervul periferic poate fi extinsă, datorită tehnicii de mediere automată (*averaging*) introdusă de către Dawson în 1951, la studiul potențialelor generate de vleele de impulsuri aferente în sistemul nervos central. Din cauză că aceste potențiale sunt înregistrate de la nivelul scalpului sau al cefei, la o distanță considerabilă de generatorii reali din măduva spinării, trunchiul cerebral sau hemisferele cerebrale, tensiunile generate sunt extrem de mici, în general de ordinul 0,25–25 μV. Răspunsuri atât de mici sunt ușor mascate de potențialele mult mai ample produse de activitatea musculară sau de undele EEG concomitente și pot fi clar evidențiate numai prin însumarea lor la un mare număr de stimuli repetitivi. Acest rezultat se poate obține în mod convenabil



interferență de fond, zgomotul, nu are o relație sistematică în timp cu stimulul și tinde să se anuleze pe măsură ce numărul de răspunsuri incluse în calcul crește, în timp ce suma răspunsurilor propriu-zise evocate de către fiecare stimul (semnal) crește constant în memoria calculatorului, proporțional cu numărul de repetiții adăugate. Această tehnică de mediere automată permite înregistrarea unor potențiale evocate clar exprimate la aplicarea de stimuli vizuali, auditivi sau somato-senzoriali, cu condiția ca frontul de aplicare a stimulului să fie abrupt, strict determinat în timp și sincronizat cu declanșarea digitizării.

Înregistrate astfel, potențialele evocate s-au dovedit utile în investigarea suferințelor care afectează căile senzoriale centrale. Potențialul evocat somestezic (PES), de exemplu, poate suplimenta cu succes investigația potențialului de acțiune al nervului periferic în neuropatiile severe deoarece răspunsul cortical la stimularea electrică a unui nerv periferic persistă deseori mult după dispariția potențialului de acțiune al acestuia. Mai mult, înregistrarea combinată a răspunsurilor centrale și periferice permite adesea determinarea mai exactă a sediului leziunii în acele cazuri de suferință centrală în care aceasta este incertă. Astfel, metoda are un loc bine determinat în investigarea cazurilor dificile de scădere a vederii, auzului sau altor funcții senzoriale.

Întrucât aceste înregistrări oferă o metodă obiectivă de testare a funcțiilor senzoriale, ele pot fi folosite în diagnosticarea pacienților incapabili sau nedoritori să coopereze. De aceea, răspunsurile evocate auditive (PEA) și-au găsit o aplicare importantă în testarea tulburărilor de auz la copiii mici la care audiometria subiectivă este imposibilă și la care diferențierea unei surdități organice de o debilitate mintală, de autism sau de sechele ale unei suferințe cerebrale minime (*minimal brain damage*) pune probleme majore. Din aceleași motive, ea poate fi folositoare în diferențierea unei deficiențe senzoriale funcționale sau organice la subiecții maturi suspectați de simulare sau isterie. Poate că cea mai valoroasă calitate a metodei pentru investigația clinică este totuși marea ei sensibilitate la leziunile demielinizante sau compresive, ceea ce îi permite să pună în evidență anomalii atunci când leziunea nu se manifestă clinic sau determină semne clinice minime.

## Potențialul evocat vizual

Potențialul evocat vizual (PEV), cel mai folosit în testarea clinică, este răspunsul la o alternanță bruscă a pătratelor albe și negre de pe un *display* în tablă de șah (*pattern reversal*) (fig. 2.31). PEV poate fi, de asemenea, obținut prin stimuli repetitivi de tip blitz (*flash*) declanșați fie de un tub cu descărcare în gaz, fie de un șir de diode emițătoare de lumină (*light emitting diodes, LEDS*). În general, răspunsurile la un stimul nestructurat variind iluminarea, de tip *flash*, sunt mult mai puțin sensibile la leziunile mici ale căilor vizuale decât răspunsurile la *pattern reversal*, deși, fiind mai robuste, ele persistă atunci când răspunsul la *pattern* a dispărut (de exemplu în cazurile de tulburări severe ale acuității vizuale). *Flashul* este, de asemenea, mai eficient pentru studiul electroretinogramei, deși electroretinograma la *pattern* este și ea folositoare în tulburările vederii centrale de la nivel retinian (din maculopatii). Răspunsul cortical la stimularea de tip *pattern reversal* este foarte sensibil în prezența unor leziuni timpurii, clinic nemanifestate, ale căilor retinocorticale, fie demielinizante fie compresive, iar amplitudinea lui prezintă o corelație mult mai strânsă cu modificările nivelului de acuitate vizuală decât cea a potențialului occipital evocat de *flash*.

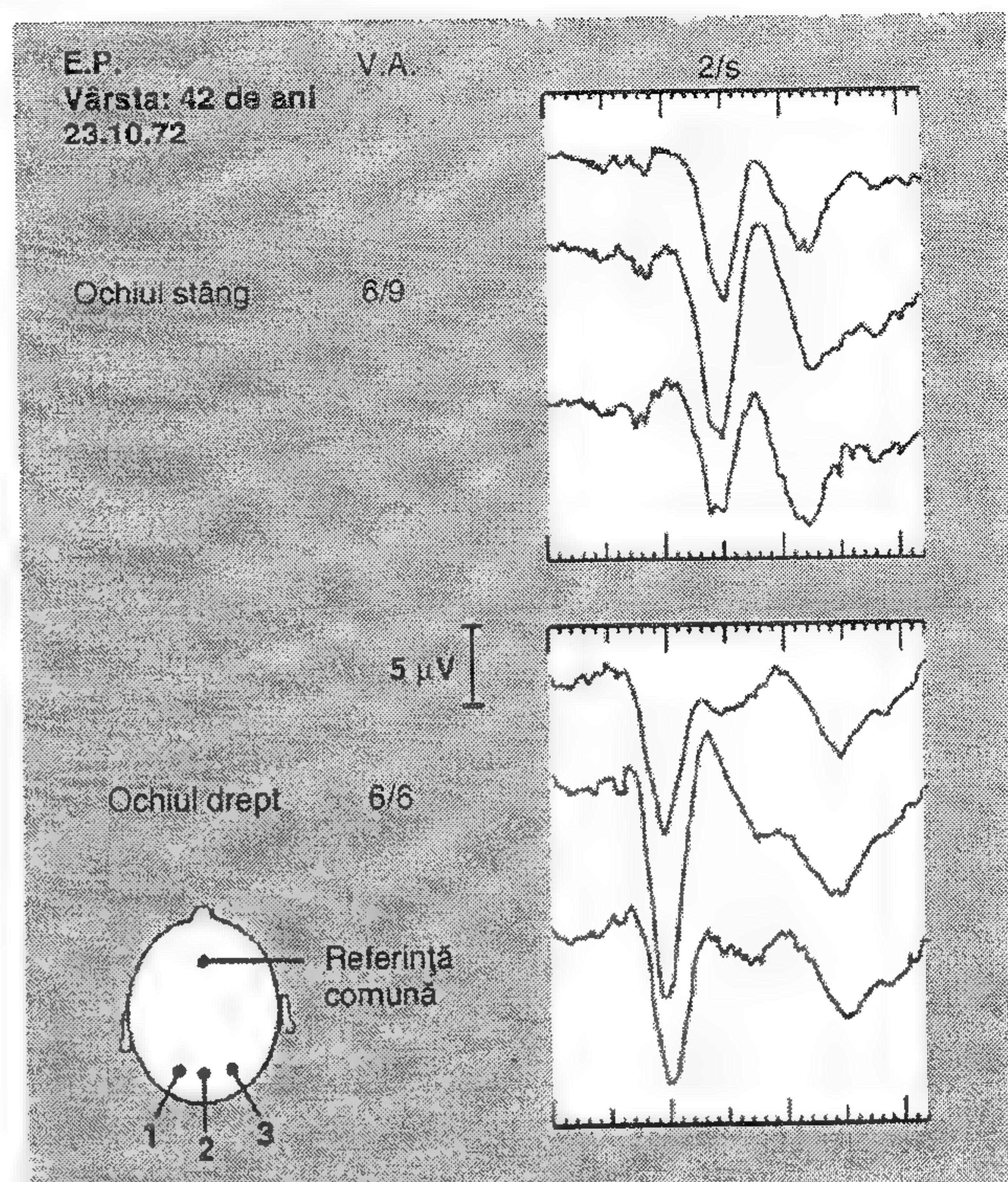


Fig. 2.31. Răspuns de tip *pattern reversal* la o lună după un atac de nevrită optică. Răspunsul de la ochiul drept are morfologie și latență normală, componenta pozitivă majoră (P100) fiind evidentă, precedată și urmată de componente negative mai mici (N75, N145). Răspunsul de la ochiul stâng este întârziat cu 45 ms. Scara de timp 10, 50 și 100 ms.

## Anomaliile PEV în bolile demielinizante

### Nevrita optică

După un atac de nevrită optică, 95% dintre pacienți prezintă un răspuns a cărui latență este crescută peste limita superioară a normalului, la ochiul afectat (fig. 2.31). Chiar și la cei 5% dintre pacienții la care latențele se încadrează în limitele normale, putem găsi o diferență de latență între răspunsul ochiului afectat și al celui normal care depășește diferența de latență normală interoculară. O dată apărute, aceste creșteri ale latenței sunt de obicei persistente, deși în 10% din cazuri, la pacienții adulți, răspunsurile pot recăpăta latența normală sau aproape normală, după câțiva ani. Procentul de răspunsuri întârziate care revin la normal este mult mai mare la copii față de adulți.

Modificările de amplitudine sunt comparativ mult mai labile, tinzând să însoțească modificările de acuitate vizuală asociate cu atacul acut sau recuperarea vederii. Întârzierea medie a latenței componente pozitive majore după o nevrită optică acută este de ordinul 35-45 ms, dar se pot întâlni și întârzieri de până la 100 ms. Aceste valori sunt pentru răspunsul la *pattern reversal*. Răspunsul la *flash* este invariabil mai puțin întârziat și prezintă de asemenea modificări de amplitudine mai mici decât cel la *pattern reversal*, corespunzător cu sensibilitatea mai mică la efectul leziunilor.



## Scleroza multiplă

PEV similar întârziată la stimularea de tip *pattern reversal* se întâlnesc la pacienții cu scleroză multiplă care nu au antecedente de nevrită optică și chiar la unii pacienți cu fund de ochi, vedere colorată și perimetrie normală. Asemenea anomalii PEV clinic silențioase se întâlnesc la mai mult de jumătate din pacienții cu scleroză multiplă sigură și la peste o treime din cei cu scleroză multiplă probabilă sau posibilă. Procentajul exact a variat de la un studiu la altul și depinde, în general, de selecția bolnavilor și de tehnica de testare folosită.

## Anomaliile PEV în paraparezele spastice nediagnosticate

Aproximativ o treime din pacienții care se prezintă cu parapareză spastică de etiologie necunoscută prezintă un PEV anormal întârziat la stimularea *pattern reversal*.

## Leziunile compresive

PEV întârziată nu sunt specifice bolii demielinizante deoarece pot fi, de asemenea, întâlnite în leziunile compresive afectând căile vizuale, deși morfologia răspunsurilor tinde a fi mult mai marcat alterată de compresii decât de boala demielinizantă primară iar

mărimea întârzierii este mai mică. PEV la stimularea *pattern reversal* este foarte sensibil de timpuriu la compresia căilor și poate prezenta modificări importante atunci când semnele clinice sunt minime. Ca și în nevrita retrobulbară, compresia nervului optic se asociază cu anomalii ale răspunsului la stimularea ochiului afectat iar acestea sunt foarte ușor de detectat prin comparația răspunsului patologic cu cel obținut de la ochiul neafectat. Compresia chiasmei optice, frecvent întâlnită la pacienți cu adenom hipofizar sau craniofaringiom, se însoțește de anomalii ale răspunsului evocat de la ambii ochi, producând așa-numita asimetrie încrucișată, ce constă în deprimarea răspunsului evocat din hemicâmpul temporal al fiecărui ochi (fig.2.32). Leziunile plasate mai posterior, interesând tractul optic sau căile vizuale intraemisferice, afectează răspunsurile din hemicâmpurile omonime contralaterale, producând asimetrii directe ale PEV, adică o anomalie similară a răspunsului indus de stimularea ochiului drept și stâng (fig.2.33). Limitele asimetriei normale pot fi deduse din observațiile clinice de control la populația sănătoasă, care permit fiecărui laborator să-și elaboreze criterii de recunoaștere a unui răspuns sigur anormal.

Detecția precoce a leziunilor chiasmatică și retrochiasmatică poate fi mult îmbunătățită prin folosirea stimulării de tip *pattern reversal* aplicată separat pe cele două hemicâmpuri vizuale.

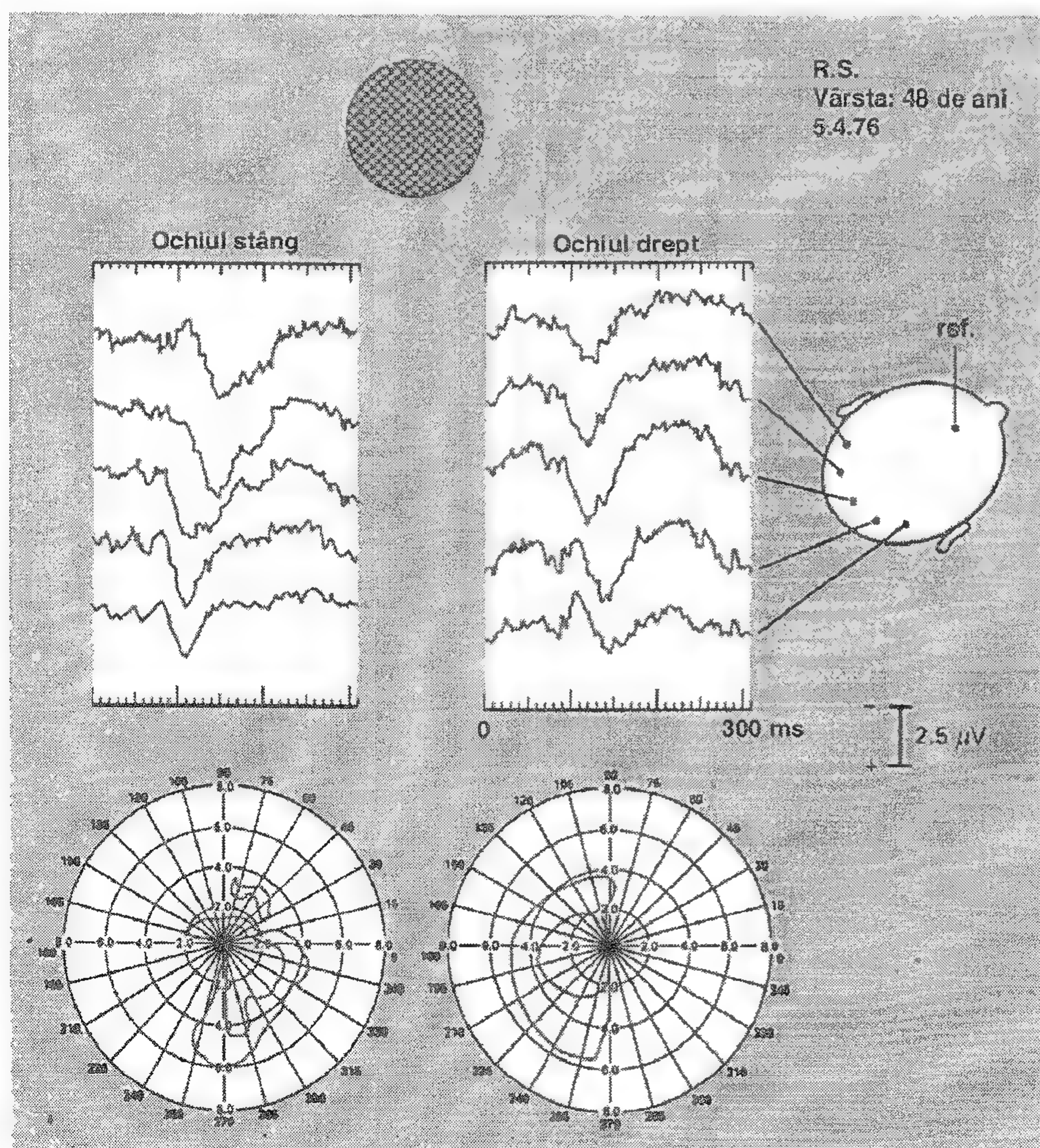


Fig. 2.32. Răspunsuri de tip *pattern reversal* la stimularea completă a câmpului vizual pentru fiecare ochi, la un bărbat de 48 de ani suferind de un craniofaringiom și hemianopsie bitemporală. Răspunsurile prezintă o asimetrie încrucișată, P100 apărând prin înregistrare cu electrodul de linie mediană și ipsilateral cu câmpul vizual păstrat, de partea dreaptă la stimularea ochiului stâng și de partea stângă pentru stimularea ochiului drept. (Reproducere după Halliday, 1993, cu permisiunea autorului).



## Boli degenerative ereditare

PEV poate prezenta, de asemenea, anomalii minore în multe alte condiții, în special în cele asociate cu atrofie optică, precum ataxia Friedreich, atrofia optică Leber, degenerarea cerebro-maculară precum și în parkinsonism, paraplegia spastică ereditară sau coreea Huntington.

## Demența

O incidență mare a anomaliilor răspunsului la *flash* a fost raportată în boala Alzheimer, dar numai într-un stadiu în care demența este evidentă clinic, astfel încât utilitatea lor în diagnosticul precoce este îndoielnică.

## Tulburări carentiale

Anomalii ale PEV pot fi, de asemenea, întâlnite în carențele de vitamina B<sub>12</sub>, asociate sau nu cu anemia pernicioasă și degenerarea combinată subacută. O modificare foarte caracteristică a morfologiei răspunsului la *pattern* apare în asociere cu scotoamele centrale dense, când componenta pozitivă majoră (P100) este înlocuită de un vârf negativ (N105), cum ar fi în

cazurile netratate de ambliopie prin intoxicație cu alcool – tutun sau în ambliopia Indiilor de Vest.

## Potențialul evocat somatosenzorial

### Tehnica

Potențialul evocat somatosenzorial (PES) este indus de un stimul electric aplicat transcutanat pe un nerv periferic, fie la membrul superior (se stimulează de obicei nervul median sau cubital la nivelul încheieturii mâinii), fie la membrul inferior (se stimulează nervul tibial posterior la nivelul gleznei sau nervul popliteu lateral la nivelul genunchiului) fie, mai rar, la nivelul feței (nervul trigeminal). Pe răspunsul normal la stimularea nervului median (fig.2.34) se pot identifica o serie de componente subcorticele și corticale, provenind din regiunea plexului brahial (N<sub>9</sub>), rădăcinilor spinale sau coloanelor dorsale (N<sub>11</sub>), coarnelor posterioare în vecinătatea intrării în măduvă a rădăcinilor (N<sub>13</sub>), lemniscului medial (N<sub>14</sub>), și cortexului somatosenzorial (N<sub>20</sub>). Alterarea uneia sau alteia dintre aceste componente oferă informații cu valoare localizatorie în cazul leziunilor focale, în special dacă ele sunt unilaterale și dacă se pot compara răspunsurile de cele două părți ale corpului.

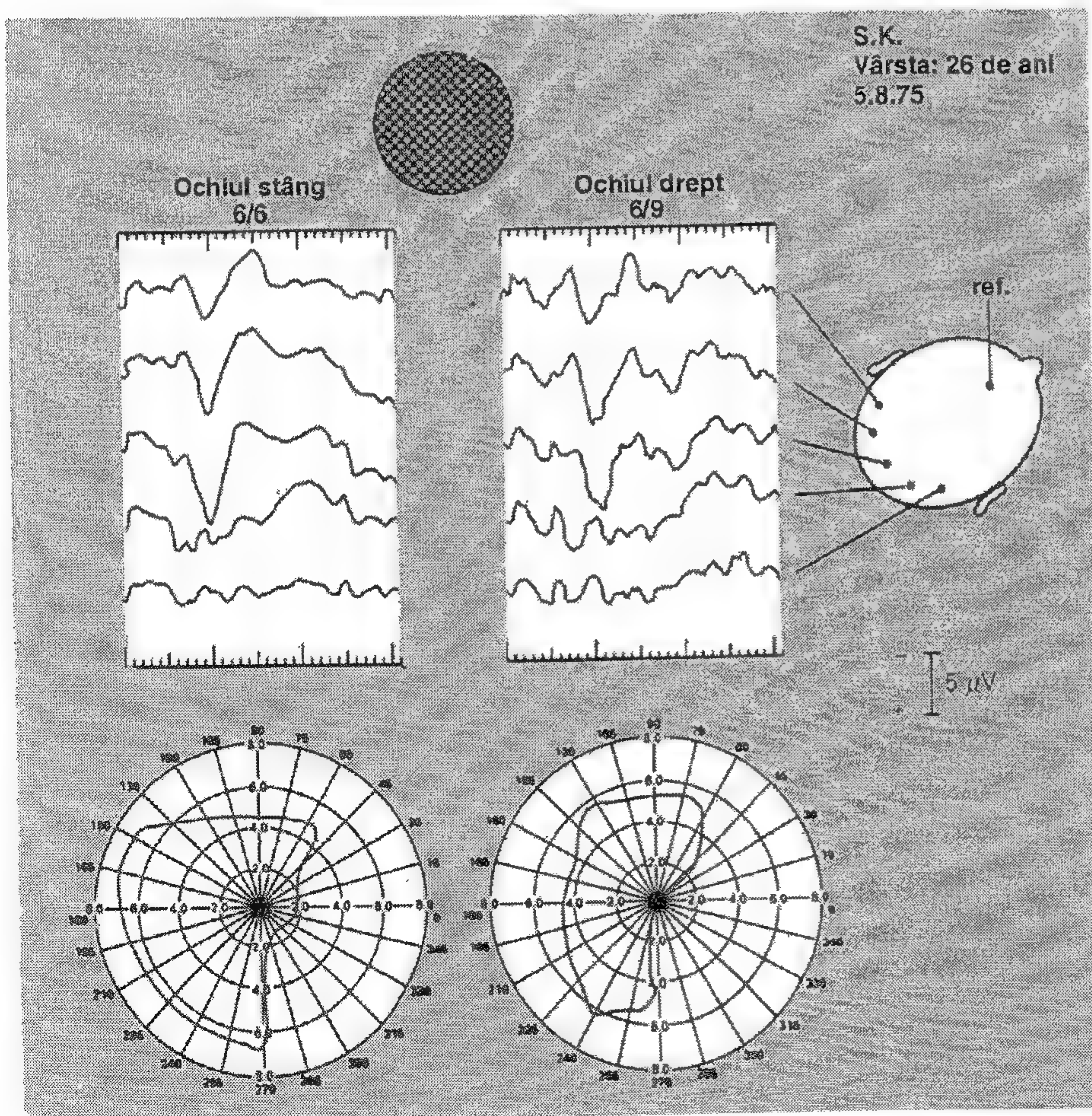


Fig. 2.33. Răspunsuri de tip *pattern reversal* la o stimulare globală în tablă de șah la un bărbat de 26 de ani cu hemianopsie omonimă incompletă, datorată unei leziuni vasculare în circulația cerebrală posterioară din hemisfera stângă. Răspunsurile demonstrează o asimetrie directă, componenta P100 fiind vizibilă la nivelul electrozilor de linie mediană și ipsilateral cu hemicâmpul stâng păstrat.



### Boli demielinizante

PES de la membrul superior sunt anormale la aproximativ 75–80% dintre pacienții suferind de scleroză multiplă sigură (fig.2.34) și în 40–50% din cazuri la pacienții care nu au prezentat nici un fel de simptome sau semne. Procentajul de răspunsuri anormale este ceva mai mare pentru stimularea membrului inferior decât a membrului superior, probabil din cauza lungimii mai mari a căii interesate. Astfel, metoda este capabilă să ofere dovezi pentru existența unor leziuni diseminate "clinic tăcute" și poate fi foarte utilă în stabilirea diagnosticului de scleroză multiplă. Totuși, cazurile prezentând o nevrită optică retrobulbară izolată prezintă rareori potențiale somestezice anormale (mai puțin de 10%, după datele noastre) iar incidența anomaliilor în cazurile precoce sau îndoielnice nu este la fel de înaltă ca în cazurile sigure. RMN poate revela existența unor leziuni periventriculare la peste 60% dintre pacienții cu nevrită optică clinic izolată. Modificarea cea mai des întâlnită a PES în bolile demielinizante constă în întârzierea negativității inițiale a răspunsului cortical și a componentei precedente lemniscale, cu păstrarea latenței normale a componentelor mai timpurii. Anomalii izolate ale acestor componente ( $N_{13}/P_{13}$ ) se pot, de asemenea, întâlni.

### Tumori și infarcte ale trunchiului cerebral, talamusului și hemisferelor cerebrale

PES poate oferi informații despre localizarea unei leziuni vasculare sau neoplazice afectând căile somatosenzoriale centrale. Păstrarea componentelor inițiale combinată cu întârzierea, reducerea sau dispariția componentelor tardive, face deseori posibilă localizarea leziunii la nivelul măduvei, trunchiului, talamusului sau scoarței cerebrale, în timp ce compararea răspunsurilor de cele două părți arată dacă leziunea este unilaterală sau bilaterală. Chiar și compresiunile extrinsece, de tipul meningioamelor sau hemoragiei subarahnoidiene, pot fi asociate cu anomalii ale PES.

### Boli degenerative

PES prezintă alterări în multe boli afectând căile somatosenzoriale periferice sau centrale. Deși anomaliile nu sunt diagnostic specifice, combinarea lor este, în unele cazuri, foarte caracteristică pentru o anumită boală. În general, anomaliile întâlnite în bolile degenerative ereditare sunt bilaterale și simetrice în opoziție cu cele întâlnite în scleroza multiplă care sunt unilaterale sau marcat diferite de cele două părți. În ataxia Friedreich, componenta periferică ( $N_9$ ) este absentă sau mult redusă în amplitudine, în relație cu tipul axonal de degenerare a nervilor periferici, iar negativitatea inițială corticală ( $N_{20}$ ) prezintă o neobișnuită lărgire, astfel încât durata proprie de la debutul la vârful unde poate crește de 4 ori. În tipul I de neuropatie senzomotorie ereditară (boala Charcot-Marie-Tooth), potențialul de acțiune periferic este din nou neidentificabil (foarte scăzut), dar negativitatea corticală inițială nu prezintă o lărgire marcată, deși latența la vârf a componentelor atât subcorticale cât și corticale este crescută.

Anomalii au fost menționate, de asemenea, la unii bolnavi cu ataxie cerebeloasă ereditară și paraplegie spastică ereditară. În coreea Huntington, componenta centrală inițială este numai ușor întârziată, dar de amplitudine mult redusă. În boala Parkinson, pe de altă parte, PES a fost găsit esențialmente normal. Răspunsuri corticale mult crescute au fost întâlnite în epilepsia mioclonică progresivă asociată anatomopatologic cu corpi Lafora, incluziuni lipidice sau degenerare sistemică a substanței cenușii (boala Unverricht-Lundborg). În această condiție, componentele corticale timpurii pot crește de 5–10 ori în amplitudine, îndeosebi atunci când pacienții prezintă spasme mioclonice accentuate. Controlul miocloniilor prin medicație (de tipul clonazepam) se asociază cu diminuarea amplitudinii componentelor PES corticale, adesea până la limita normalului.

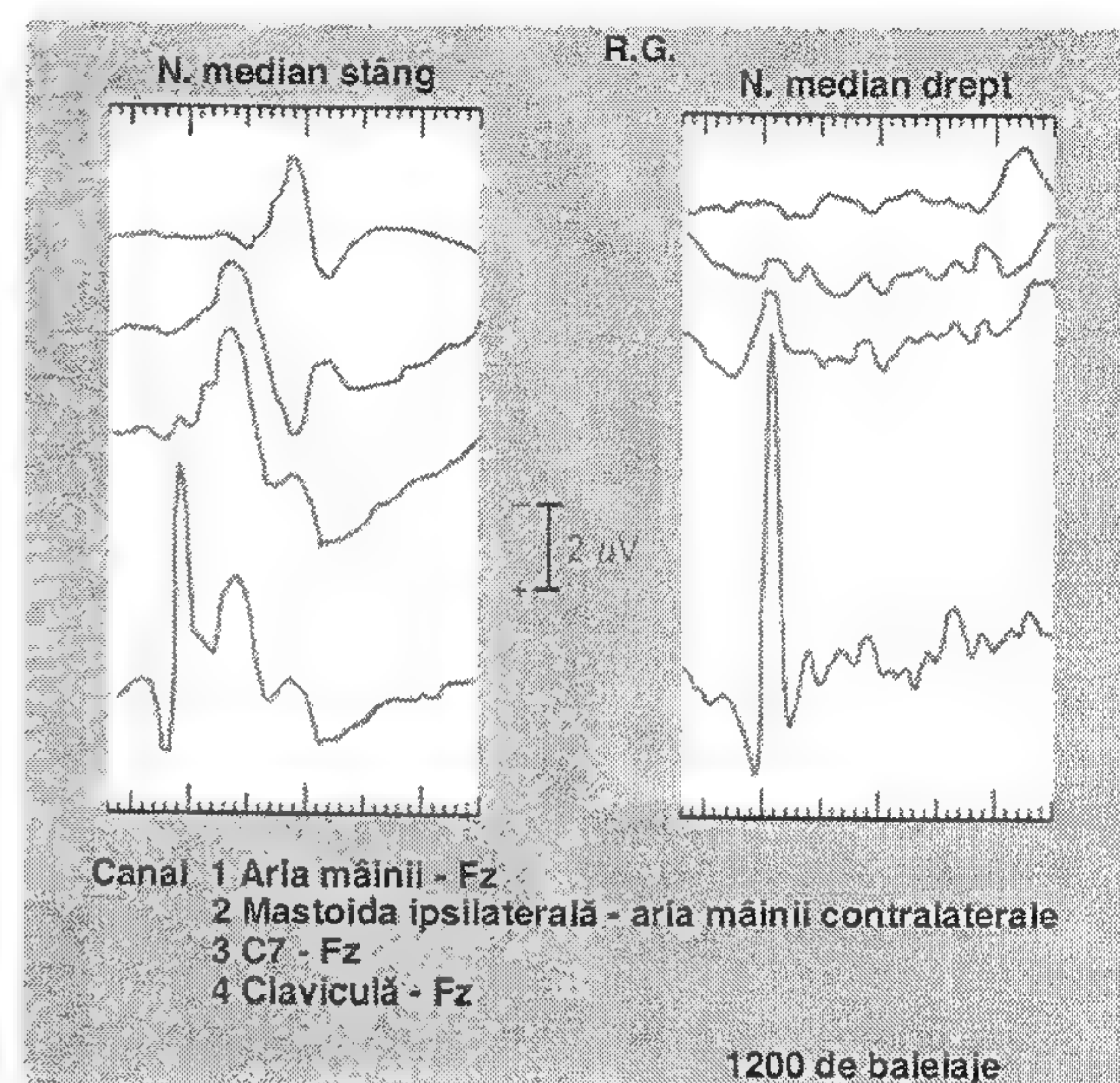
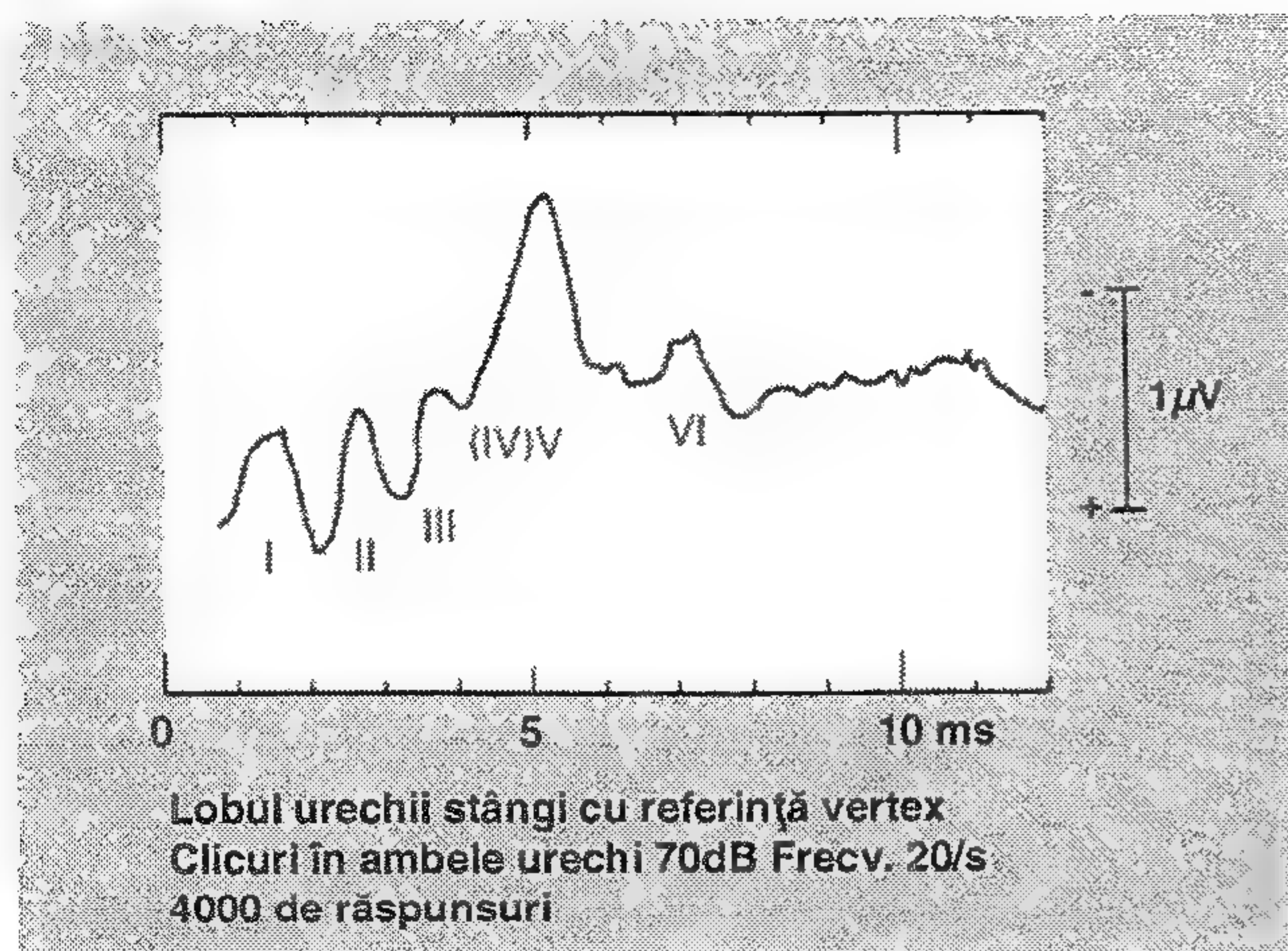


Fig. 2.34. Răspunsuri somatosenzoriale la stimularea electrică a nervului median la încheietura mâinii, la un subiect normal (înregistrare la mâna stângă) și la un pacient suferind de scleroză multiplă (înregistrare la mâna dreaptă). Răspunsul rolandic contralateral (canal 1) prezintă o componentă inițială corticală ( $N_{20}$ ) bine definită la subiectul normal. Componenta este mult întârziată la pacientul cu scleroză multiplă, apărând la aproximativ 32 ms. Componenta periferică  $N_9$  din plexul brahial, înregistrată deasupra claviculei (canalul 4), este în limite normale în ambele înregistrări. Răspunsul cervical (canal 3, stânga) prezintă o componentă  $N_{13}$  proeminentă precedată de un  $N_{11}$  mai puțin amplu și de un  $N_9$  și mai puțin amplu. Componenta  $N_{14}$  se vede cel mai bine pe înregistrarea mastoidiană (canal 2), unde apare ca o prelungire a lui  $N_{13}$ . În afară de  $N_9$ , nici una dintre componentele înregistrării spinale nu mai apare la pacientul cu scleroză multiplă. Scara de timp 1,5 și 10 msec. (Reproducere după Halliday, 1978, cu permisiune).

### Traumatisme

PES s-a dovedit folositor în decelarea și monitorizarea leziunilor traumatiche ale nervilor periferici, rădăcinilor spinale, măduvei spinării ca și în detectarea leziunilor secundare strivirii nervului. Înregistrarea PES este valoroasă mai ales în leziunile proximale în care studiul vitezei de conducere este dificil. În tracțiunile plexului brahial, de exemplu, se poate dovedi: 1) persistența răspunsului central la stimularea periferică, atunci când continuitatea rădăcinilor spinale smulse este îndoielnică; sau 2) persistența lui  $N_9$  arătând că fibrele periferice sunt încă intacte, cel puțin până la nivelul ganglionului de pe rădăcina posterioară.





**Fig. 2.35.** Răspuns mediu la 4000 de stimuli clic, 70 dB HL, 20/s, înregistrat între lobul urechii stângi și vertex la un individ sănătos, evidențiind cinci din cele șapte componente ale potențialului evocat precoce de trunchi cerebral. Ca în multe cazuri normale, componenta IV nu se distinge net de componenta V, iar componenta VII este absentă. Studiul efectului leziunilor localizate au sugerat, atât la om cât și la animal, că generatorii componentelor individuale sunt situații în interiorul sau în apropierea următoarelor structuri: I (N 1,5), nerv auditiv; II (N3,0), nucleu cochlear; III (N4,0), olive superioare; IV (N5,0), nucleul lemniscului lateral; V (N5,8), coliculul inferior; VI (N7,4), ? nucleul geniculat medial; VII (N9,5) ? radiația geniculocorticală. (Reproducere după Halliday, 1978 b, cu permisiune).

### Monitorizarea intraoperatorie

Înregistrarea PES la stimularea membrului inferior poate fi monitorizată continuu în cursul intervențiilor chirurgicale (pentru scolioză sau anevrisme, de exemplu), pentru a avertiza chirurgical asupra efectelor adverse ale tracțiunilor sau ischemiei măduvei ori trunchiului cerebral.

### Coma și moartea creierului

Spre deosebire de potențialul evocat auditiv de trunchi cerebral precoce (PEA *p*), care dispare la pacienții cu moarte a creierului, uneori după fracturile bazei craniului dispărând chiar și unda I originară din nervul acustic, componentele timpurii somatosenzoriale P<sub>13</sub>/N<sub>13</sub> persistă în asemenea situații. Întrucât aceste componente arată că voleul de impulsuri ajunge în sistemul nervos central, dispariția componentelor ulterioare capătă o deosebită importanță. În aceste condiții, păstrarea componentelor corticale ale PES comportă un prognostic relativ bun. La pacienții în comă, prelungirea timpului de conducere centrală poate constitui un semnal pentru suferința ischemică incipientă.

### Potențialul evocat auditiv (PEA)

Potențialul evocat auditiv precoce (PEA *p*) constă din șapte componente subcorticeale, apărând într-un interval de 10 ms după aplicarea unui clic sau a unui ton scurt; el este urmat de un număr de componente tardive, generate în cortexul cerebral. Componentele cu latență scurtă ale PEA *p* (fig.2.35) sunt generate

de ajungerea voleului senzorial aferent în preajma următoarelor puncte de pe calea auditivă : nervul acustic (unda I), nucleul cochlear (unda II), complexul olivar superior (unda III), lemniscul lateral (unda IV), coliculul inferior (unda V), nucleul geniculat medial (unda VI) și fibrele geniculocorticale (unda VII). Originea ultimelor două componente este mai puțin sigură și lor nu li se acordă mare importanță clinică, cele mai importante componente fiind undele I și V. PEA *p* are aplicații clinice în două domenii majore :

- testarea auzului la sugari, copii și adulți care sunt incapabili sau nedoritori să coopereze la audiometria convențională (audiometria prin PEA);

- investigarea pacienților cu presupusă demielinizare sau cu alte leziuni ale căilor auditive centrale.

PEA *p* s-au dovedit foarte valoroase în detecția unor plăci "clinic silențioase" din trunchiul cerebral și în detectarea tumorilor unghiului ponto-cerebelos. La interpretarea rezultatelor, caracterul anomaliilor este util pentru a indica sediul leziunii (fig.2.36).

### Boli demielinizante

Aproximativ 2/3 dintre pacienții cu scleroză multiplă clinic sigură prezintă anomalii ale PEA *p*, dar rata anomaliilor este considerabil mai mică în scleroza multiplă "probabilă" sau "posibilă" (aproximativ 1/3 din cazuri). În cazurile denumite "silențioase", fără semne sau simptome care să sugereze o leziune de trunchi cerebral, rata anomaliilor scade la 1/5 sau chiar mai jos. Aceste valori sunt sigur mai mici decât valorile corespunzătoare ale incidenței alterărilor PES. Împreună, însă, aceste teste sunt capabile să deceleze leziuni care nu sunt evidențiate în mod separat. De aceea este util, din punct de vedere diagnostic, de a practica mai mult decât o singură testare dacă vrem să exploatăm la maximum informația ce poate fi oferită de studiul potențialelor evocate.

### Tumori de fosă posterioară

Răspunsul auditiv de trunchi cerebral s-a dovedit util și în detectarea precoce a neurinomelor de acustic, deși trebuie avută multă grijă la interpretarea înregistrărilor, imagini fals pozitive și fals negative fiind posibile. Răspunsul este invariabil alterat în gliomele de trunchi cerebral și dă adeseori indicații asupra nivelului leziunii. Leziunile vasculare ale circulației vertebro-bazilare se asociază cu anomalii ale răspunsului numai dacă leziunea interesează căile auditive, PEA *p* putând rămâne normal la unii bolnavi cu atacuri ischemice tranzitorii.

### Coma și moartea creierului

PEA *p* pot persista nealterate în necroza corticală și sindromul apalic, astfel încât răspunsul prezent, deși indică păstrarea funcțiilor trunchiului cerebral, nu este întotdeauna de bun prognostic. Invers, completa absență a tuturor componentelor PEA *p* poate apărea secundar unei leziuni periferice a sistemului auditiv, mai ales în cazurile de traumatism cranian asociate cu fractura bazei. O asemenea situație nu este deci incompatibilă cu o funcție normală a căilor auditive centrale. Din aceste cauze, PEA *p* are o relevanță mai mică în stabilirea morții creierului. Păstrarea unor PEA *p* normale poate fi, totuși, un semn favorabil la pacienții care au ingerat o supradoză de barbiturice sau de alte droguri, căci răspunsul poate rămâne normal în absența tuturor reflexelor convenționale de trunchi cerebral.



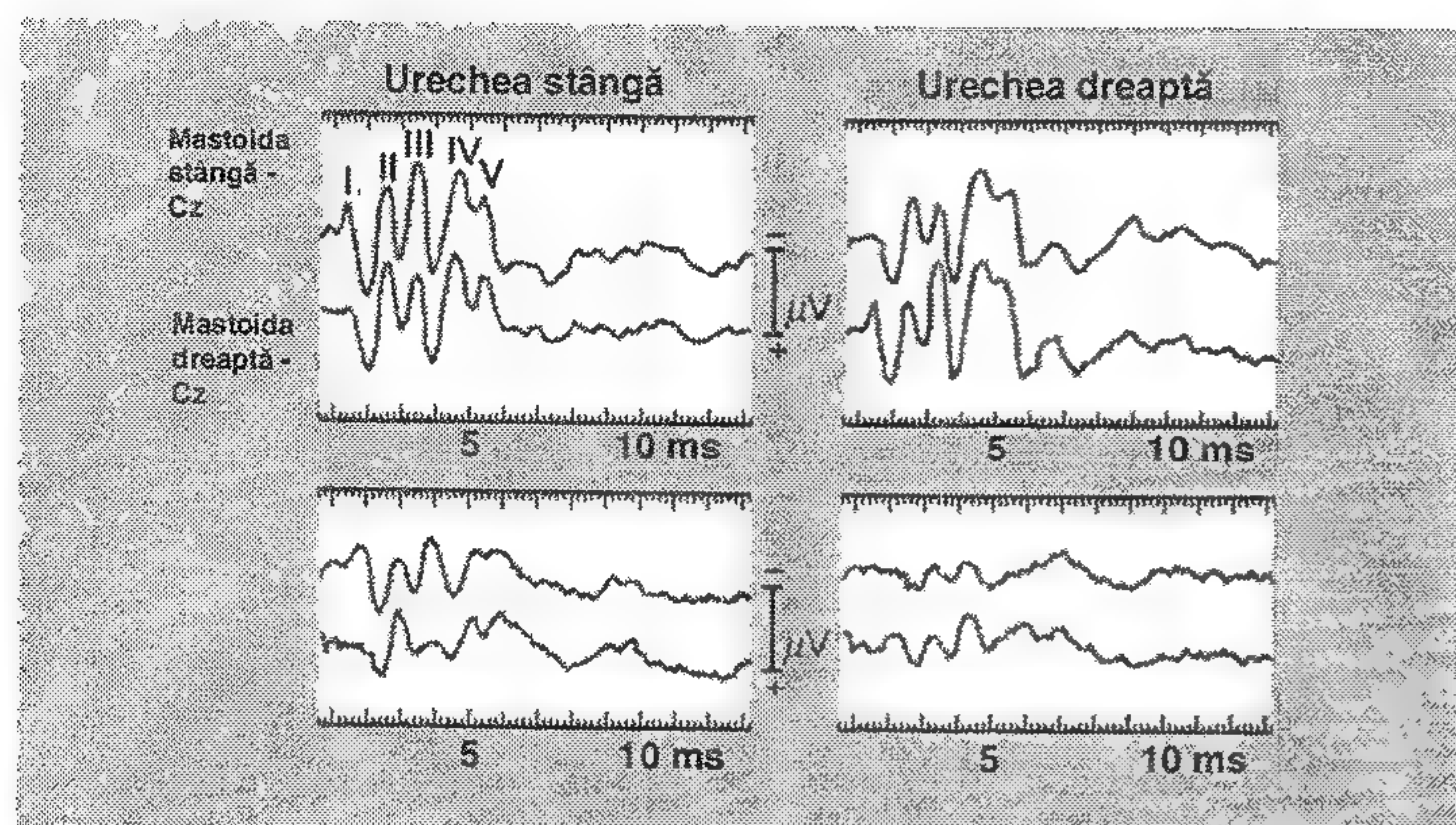


Fig. 2.36. PEA *p* la un subiect normal (traseele superioare) și la un pacient cu scleroză multiplă (traseele inferioare). Medii a 2000 răspunsuri înregistrate între mastoida stângă sau dreaptă și punctul de vertex (Cz). Componenta I, generată de nervul acustic, se înregistrează numai ipsilateral. La pacient apare o marcată degradare a componentelor care succed unda III și o întârziere a componentelor IV-V la stimularea urechii drepte.

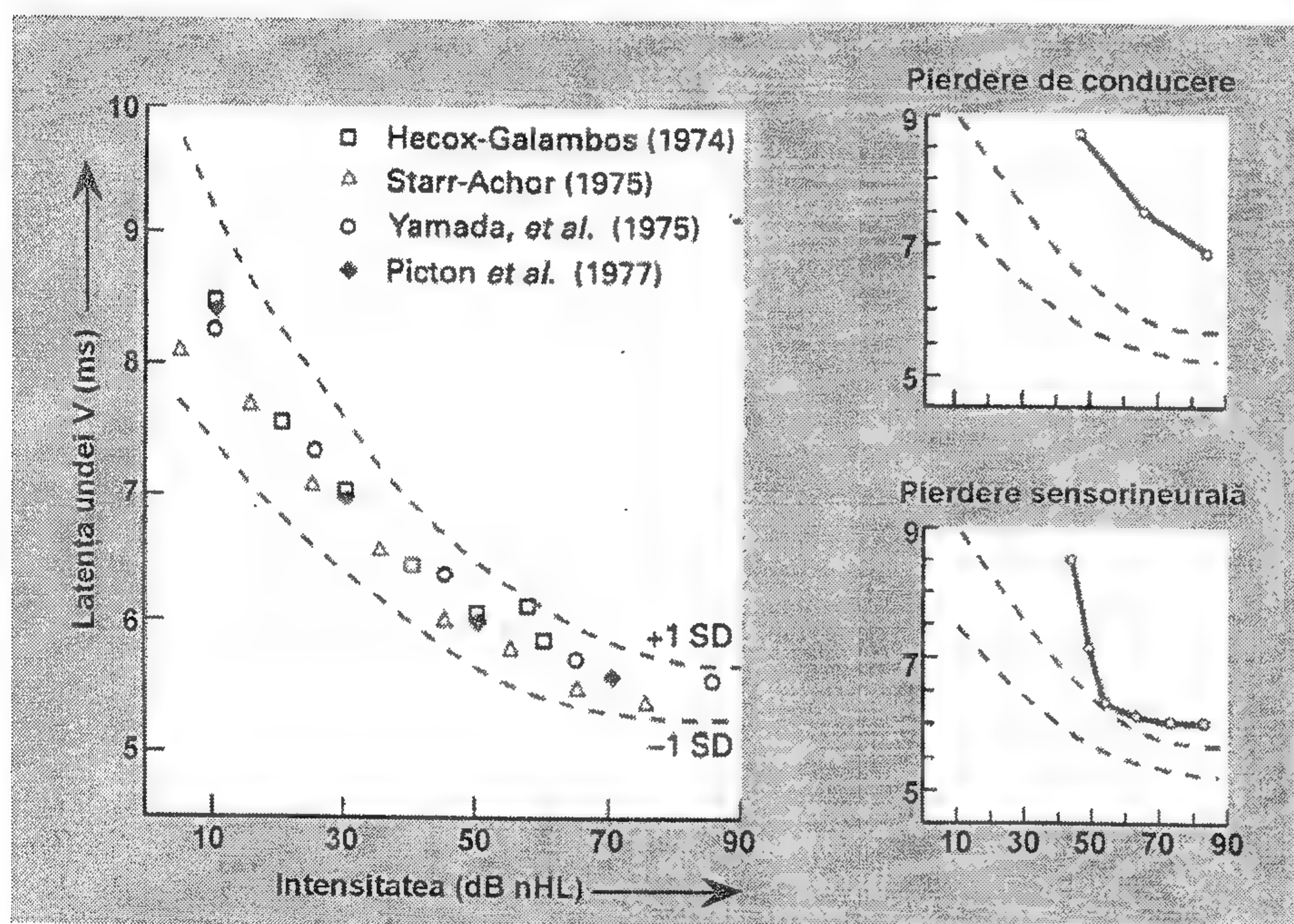


Fig. 2.37. Curbe latență/intensitate pentru unda V a PEA *p* la populația normală (stânga) și în hipoacuziile de conducere și de recrutare senzori-neuronală (dreapta). De notat devierea caracteristică a curbei către dreapta în hipoacuzia de conducere datorată maladiilor urechii medii și alterarea formei curbei în hipoacuzia datorată afecțiunilor organului cochlear. (Reprodus din Picton et al. 1977).

### Alte condiții

PEA *p* a fost investigat într-o multitudine de alte condiții și au fost descoperite anomalii ale lui în unele boli degenerative progresive, ca în leucodistrofii, ataxia spinocerebeloasă, boala Charcot-Marie-Tooth, paraplegia spastică ereditară, alcoolismul cronic, uremia și retardarea mentală.

### Audiometria prin răspunsuri evocate

PEA *p* pot fi produse cu stimuli auditivi situați la pragul de audiție; amplitudinea lor crește iar latența scade pe măsură ce crește intensitatea stimulului (fig. 2.37, dreapta sus). Această curbă de variație a latențelor are un profil alterat în surditatea sensorineurală (de percepție) datorită afectării celulelor cochleare (de exemplu în boala Menière), mai abrupt la intensitățile de stimul joase (fig. 2.37, dreapta jos). În hipoacuzia de conducție, latența este anormal crescută la toate

intensitățile de stimulare (surditate de ureche medie) (fig. 2.37, dreapta sus). Folosirea PEA *p* în detectarea surdității la copilul mic este de acum bine stabilită, deși, folosind un clic unic sau o scurtă secvență de stimuli, testul nu oferă o informație specifică pentru diversele frecvențe sonore precum audiometria convențională. S-au făcut unele încercări de a evita acest defect, utilizând un filtru trece-bandă pentru stimul, plasat pe gama îngustă de frecvență, combinat cu un zgomot alb în care se practică o fereastră situată în aceeași gamă de frecvențe cu stimulul (așa-numita tehnică a "zgomotului spart"). Galambos a propus o tehnică alternativă constând din folosirea unui stimul auditiv de 40 Hz care oferă un răspuns cu o sensibilitate adecvată în deficiențele de auz pentru sunetele de frecvență joasă.

Componentele cu latență mai lungă ale potențialului evocat auditiv (de exemplu P<sub>300</sub> și N<sub>400</sub>) au fost folosite în teste de recunoaștere a stimulilor diferențiați, în investigarea funcțiilor mentale superioare (în testarea deficitelor cognitive sau în audiometria vorbirii).



## Bibliografie

- Blumhardt, L.D., Barrett, G. and Halliday, A.M. (1977). *The asymmetrical visual evoked potential to pattern reversal in one half-field and its significance for the analysis of visual defects*. În: *British Journal of Ophthalmology* 61, 456-61.
- Bodis Wollner, I. (ed.) (1982). *Evoked potentials*. În: *Annals of the New York Academy of Sciences* 338, 1-738.
- Chiappa, K. (1990). *Evoked potentials in clinical medicine*, pp. 340. Raven Press, New York.
- Courjon, I., Mauguière, F., and Revol, M. (ed.) (1982). *Clinical applications of evoked potentials in neurology*, pp. 1-577. Raven Press, New York.
- Halliday, A.M. (1978a). *Clinical applications of evoked potentials*. În: *Recent advances in clinical neurology*, (ed. W.B. Matthews and G.H. Glaser), pp. 47-73. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Halliday, A.M. (1978b). *New developments in clinical application of evoked potentials*. În: *Contemporary clinical neurophysiology*, (ed. W.A. Cobb and H. van Duijn), pp. 105-21. Elsevier, Amsterdam.
- Halliday, A.M. (1985a). *The value of half-field stimulation in clinical evoked potential testing*. În: *Evoked potentials. Neurophysiological and clinical aspects*, (ed. C. Morocutti and P. Rizzo), pp. 293-313. Elsevier, Amsterdam.
- Halliday, A.M. (1993). *Evoked potentials in clinical testing*, (2nd edn), pp. 1-750. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Halliday, A.M., Kriss, A., Cuendert, F., Francis, D., McDonald, W.I., and Taylor, D. (1986). *Childhood optic neuritis: a study of pattern and flash evoked potentials*. În: *Maturation of the CNS and evoked potentials* (ed. V. Gallai), pp. 41-50. Elsevier, Amsterdam.
- Picton, T.W., Woods, D.L., Baribeau-Braun, J., and Healy, T.M.G. (1977). *Evoked response audiometry*. În: *Journal of Otolaryngology* 6, 90-119.

## 2.4. Investigarea căilor motorii centrale: stimularea cerebrală magnetică

K. R. MILLS

(Traducerea: D.M. Psatta)

Posibilitatea de a stimula percutanat, fără durere, sistemul nervos central la omul treaz, a deschis noi domenii de investigație neurofiziologică, atât în vederea diagnosticului precoce al bolilor neurologice cât și pentru înțelegerea controlului motor normal sau patologic. Stimulatoarele magnetice existente sunt acum capabile să stimuleze individualizat ariile specifice ale cortexului motor pentru membrele superioare sau inferioare, sau nervii cranieni, căile motorii și nervii periferici profunzi.

### Stimulatoarele magnetice

Stimulatorul magnetic este în esență un aparat simplu: un puls scurt de curent electric este trecut printr-o bobină care generează un câmp magnetic intens, pătrunzând neatenuat în mediile înconjurătoare. Orice conductor electric, inclusiv creierul, aflat în vecinătatea bobinei, va genera curenți în interiorul său. Acești curenți induși sunt capabili să excite neuronii cerebrali. Bobina este aplicată pe scalp și poate fi plană, circulară, în formă de opt, sau dublu con, ultimul tip fiind îndeosebi eficace în excitarea ariilor corticale motorii ale membrilor inferioare. Unele

stimulatoare magnetice produc un puls predominant monofazic, altele produc pulsuri multifazice. Cu primele, partea bobinei mai apropiată de scalp determină hemisfera care va fi predominant excitată, în timp ce cu ultimele, ambele emisfere sunt aproximativ egal excitate.

### Fiziologie

Dacă se aplică un singur șoc anodic pe scoarța cerebrală expusă, la o maimuță, și se înregistrează din tractul piramidal, se poate vedea că, la o stimulare de intensitate suficientă, apare o undă inițială, produsă de activarea neuronilor tractului piramidal (unda D), urmată de un număr variabil de alte unde, produse prin activarea indirectă transsinaptică (undele I) a aceluși neuron ai tractului piramidal; stimulii mai puternici pot excita celulele în mod direct. Efectul stimulului unic este de a produce o salbă de impulsuri de înaltă frecvență (500-1000 Hz) care coboară pe fibrele cele mai rapide ale tractului piramidal; motoneuronii spinali sunt antrenați în această descărcare și, dacă excitabilitatea lor este suficient de înaltă și există o suficientă sumare temporală/spațială, descărcarea lor produce o contracție musculară. Există o considerabilă convergență și divergență a fibrelor tractului piramidal asupra motoneuronilor spinali: același motoneuron spinal primește multiple aferențe corticospinale și, la rândul lor, fibre unice din tractul piramidal se ramifică pentru a activa mai mulți motoneuroni spinali. Mușchii intrinseci ai mâinii sunt cel mai ușor excitați de stimularea cerebrală, dar toți mușchii voluntari, inclusiv diafragma, mușchii paravertebrali, mușchii feței și sfincterele par accesibili stimulării corticale. Amplitudinea răspunsului unui mușchi depinde de intensitatea stimulului, în mai mică măsură de plasamentul bobinei pe scalp, dar mai ales de gradul de preactivare voluntară a mușchiului. Astfel, amplitudinea răspunsului unui mușchi al mâinii poate fi de 20-30 de ori mai mare, dacă subiectul execută o contracție voluntară ușoară a mușchiului. Această facilitare este datorată, probabil, unor mecanisme atât corticale cât și subcorticale (spinale), mișcarea voluntară crescând concomitent eficiența stimulului la nivel cortical și spinal. Mulți factori, inclusiv factori mentali, afectează în mod clar mărimea răspunsului muscular la stimulare, și trebuie subliniat că această variabilitate a răspunsului contrastează cu egalitatea și reproductibilitatea răspunsurilor obținute prin stimularea electrică a nervilor periferici; studiul vitezei de conducere motorie centrală nu trebuie privit drept o simplă extensie a măsurătorilor vitezei de conducere periferice.

Șocurile unice aplicate pe scalp pun în mișcare, probabil, și mecanisme inhibitorii; dacă un subiect menține o contracție voluntară musculară constantă, excitația inițială produsă de stimul este urmată de o perioadă de liniște. Mecanismele care stau la baza acestei liniști bioelectrice sunt încă neclare, dar ele implică probabil inhibiția, atât la nivel cortical cât și spinal.

### Riscurile stimulării magnetice

O serie de cercetări au studiat efectele stimulilor magnetici la animal. S-a arătat că stimularea magnetică la pisică are puține efecte detectabile pe frecvența cardiacă, presiunea sanguină arterială sau fluxul sanguin cerebral. La om, stimularea magnetică a creierului nu are efecte acute asupra EEG sau execuției unor teste cognitive simple. Nu s-au raportat efecte secundare la subiecții sănătoși, dar, desigur, trebuie să rămânem vigilenți asupra posibilității unor efecte secundare tardive care sunt mai greu de dovedit.



Calcululele au arătat că puterea disipată în creier în cursul stimulării magnetice este de  $1,8 \mu\text{J}/\text{cm}^3$  per stimul la frecvența maximă de stimulare care este de 0,3 Hz, disiparea medie de putere fiind de  $53 \mu\text{W}$ , de 5 ori mai mici decât ordinul de mărime al ratei medii a metabolismului bazal al creierului.

S-a considerat prudent, la început, să se excludă de la stimularea magnetică pacienții cu antecedente de epilepsie. Actualmente, stimularea magnetică este folosită chiar și pentru a localiza focarele epileptice, la pacienții cu epilepsie intratabilă. Riscurile de *kindling* (antrenare a descărcărilor) sunt considerate mici, deoarece stimulii repetitivi aplicați direct pe cortex, la animalul cu focar penicilinic, devin eficienți numai la frecvențe mai mari de 5 Hz. Deși stimularea magnetică a fost efectuată până în prezent pe multe mii de pacienți, mulți dintre ei predispuși la epilepsie, există numai o singură mențiune privind apariția unui acces convulsiv legat de stimularea cerebrală; era vorba despre un pacient care suferise un infarct întins de arteră cerebrală medie, cu 6 luni înainte.

### Măsurarea timpului de conducere motorie centrală

Latenta răspunsurilor musculare include o componentă de conducere centrală și una periferică, precum și o întârziere datorată transmisiei sinaptice din măduvă. Există dovezi că, cel puțin pentru mușchii membrelor, conexiunea tractului piramidal cu motoneuronii este monosinaptică. Componenta centrală a conducerii – timpul de conducere motorie centrală (TCMC) – poate fi calculată extrăgând din timpul global de conducere de la scoarța cerebrală la mușchi o estimare a timpului de conducere periferică obținută fie prin măsurarea unde F (vezi subcapitolul 2.5) fie din evaluarea latenței răspunsurilor la stimularea rădăcinilor. La subiecții normali, latenta medie a răspunsurilor în musculatura mâinii este de  $19,7 \pm 1,2$  ms iar TCMC este de  $6,1 \pm 0,9$  ms. Amplitudinea răspunsurilor obținute prin stimularea magnetică a creierului este de obicei comparată cu aceea obținută prin stimularea periferică maximală; există o mare variabilitate, dar, la subiecții normali, amplitudinea răspunsurilor la stimulii corticali fiind cel puțin 15% din cea obținută la stimularea nervilor periferici. Întrucât mulți factori pot influența aceste valori, fiecare laborator trebuie să-și dezvolte o bază proprie de date normative.

Rădăcinile motorii pot fi stimulate direct, electric sau magnetic. Tipul de stimulare electric este preferabil deoarece nu se pot obține răspunsuri maxime cu bobinele magnetice, nici chiar cu cele mai perfecționate, bine orientate și bine poziționate. Ambele stimulări activează rădăcinile motorii la nivelul orificiilor intervertebrale și astfel timpul de conducere periferică exclude conducerea pe micul segment de rădăcină plasat în interiorul canalului vertebral, TCMC fiind ușor supraestimat. Metoda trebuie folosită totuși dacă nu se pot obține unde F.

Răspunsurile complexe ale mușchilor pot fi înregistrate cu electrozi de suprafață, iar răspunsurile de fibră musculară pot fi înregistrate cu electrozi-ace; prima metodă este utilizată clinic, ultima fiind indicată mai ales în cercetare. Cunoașterea parametrilor răspunsului de suprafață este folositoare; amplitudinea maximă, latenta instalării răspunsului la mușchiul relaxat sau contractat, pragul de evocare al răspunsului și variabilitatea în latență și amplitudine a răspunsului trebuie cunoscute.

Alungirea TCMC a fost raportată în multe condiții și nu este specifică. Întârzierea poate fi produsă de o multitudine de procese patologice: demielinizarea fibrelor centrale poate duce la

încetinirea propagării pe căile motorii centrale; desincronizarea impulsurilor descendente poate duce la pierderea sumării temporale la nivelul motoneuronului și la o întârziere a descărcării lui; degenerarea axonilor corticospinali poate duce la tulburarea sumării spațiale și poate, de asemenea, întârzia descărcarea.

### Scleroza multiplă

În scleroza multiplă, TCMC este prelungit la aproximativ 70% din cazuri, când există semne clinice sigure de leziune piramidală (fig. 2.38). Întârzierea este considerabilă în unele cazuri, TCMC fiind de 5 ori mai lung decât în cazurile de control. Este foarte posibil ca, în aceste cazuri, demielinizarea fibrelor centrale să fie responsabilă de această întârziere. În alte cazuri, întârzierea răspunsului motor este mai modestă, de numai câteva milisecunde, iar mecanismul este mai nesigur. Întârzierea de conducere se corelează mai strâns cu exagerarea reflexelor osteotendinoase și spasticitatea decât cu pareza sau tulburările de coordonare ale membrelor. Anomaliile TCMC la membrele inferioare se corelează cu apariția răspunsurilor plantare în extensie.

TCMC poate fi anormal totuși chiar și în absența semnelor clinice. Pe o serie mare de cazuri, s-a constatat că timpul central de conducere este anormal în 20% din cazurile de scleroză multiplă fără tulburări motorii. Metoda poate fi deci folosită pentru un *screening* al sclerozei multiple, deși potențialele evocate vizuale prezintă un coeficient mai mare de confirmări ale anomaliilor în absența semnelor clinice. Aceasta reflectă de fapt gradul de acuratețe cu care poate fi examinat sistemul motor în clinică. Studiile conducerii motorii pot fi, de asemenea, utile pentru aprecierea importanței unor simptome motorii echivoce, cum ar fi tulburarea ușoară a mișcărilor fine ale degetelor.

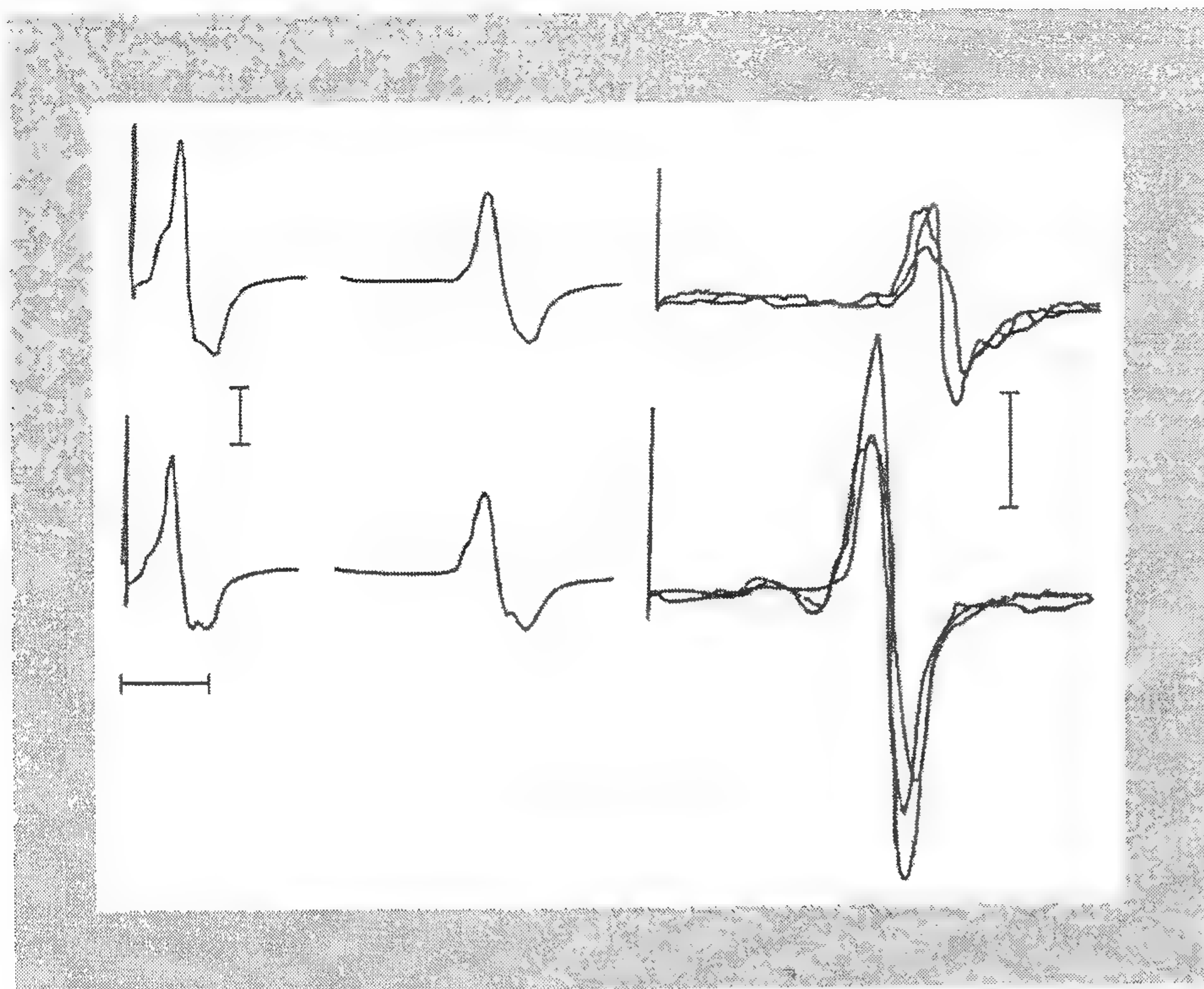
### Boala neuronului motor

În boala neuronului motor, anomalia cea mai des întâlnită este o creștere a pragului de excitație a cortexului motor. În unele cazuri, răspunsurile nu pot fi obținute nici chiar cu cei mai puternici stimuli. TCMC poate fi prelungit, uneori marcat, iar răspunsurile sunt adeseori reduse în amplitudine în comparație cu răspunsurile la stimularea maximală a nervului. Testul poate fi folosit pentru a confirma o componentă de neuron motor central, atunci când predomină semnele de suferință a neuronului motor periferic, sau pentru detectarea unei leziuni a neuronului motor central în lipsa semnelor clinice.

### Boli cerebrovasculare

În caz de accident vascular, răspunsurile la membrul afectat pot fi normale, întârziate sau absente, anomaliile fiind în general paralele cu invalidarea clinică. Studiile TCMC au fost folosite pentru a prevedea consecințele accidentului; testată în primele 48 de ore după accident, absența răspunsului indică un prognostic funcțional prost iar răspunsurile prezente o evoluție favorabilă. Nu se poate spune dacă predicția este superioară celei clinice, dar cel puțin metoda este cantitativă și poate fi repetată serial pentru a urmări recuperarea.





**Fig.2.38.** Încetinirea conducerii motorii centrale în scleroza multiplă. Potențiale de acțiune musculară compuse, înregistrate cu electrozi de suprafață din mușchii abductori ai degetului V stâng și drept. Stimulii sunt aplicați pe nervul cubital la încheietura mâinii (traseele din stânga), pe rădăcinile motorii C<sub>7</sub>/T<sub>1</sub> (traseele din mijloc) și pe cortexul motor (traseele din dreapta). Latențele sunt măsurate la debutul unde. Se poate observa variabilitatea răspunsurilor la stimularea corticală. De partea stângă, TCMC este de 7,4 ms, în timp ce de partea dreaptă el este prelungit la 13,9 ms.

## Tulburările motilității

Majoritatea studiilor au arătat că TCMC este normal în boala Parkinson, deși un studiu efectuat pe un număr mare de cazuri raportează amplitudini mai mari ale potențialelor de acțiune complexe din mușchi și timpi de conducere centrală mai scurți. În boala Huntington, TCMC este normală atât la subiecții bolnavi cât și la rudele cu risc de îmbolnăvire. În unele cazuri de boală Wilson, s-au găsit întârzieri ale TCMC.

## Boli neurologice degenerative

Un număr de boli degenerative rare au fost investigate cu această tehnică; răspunsuri întârziate și dispersate apar în boala Friedreich dar și în ataxia cerebeloasă cu debut precoce, severitatea anomaliilor reflectând durata bolii. În degenerarea cerebeloasă tardivă, răspunsurile sunt normale în 62% din cazuri. În parapareza spastică familială și parapareza spastică tropicală, răspunsurile sunt normale la membrele superioare și absente la cele inferioare. Anomalii ale TCMC s-au mai descris în unele cazuri de neuropatie senzori-motorie de tip I și II, în special la bolnavii cu semne asociate de neuron motor central. Anomalii ale TCMC au fost, de asemenea, semnalate la o familie cu neuropatie senzori-motorie ereditară și semne piramidale (HMSM tip V\* ).

## Traumatismele măduvei spinării

Stimularea magnetică a creierului a fost folosită pentru a stabili întinderea leziunii medulare. Pot fi folosite o serie de tehnici adjuvante: modularea reflexelor de flexie de către stimulii cerebrali ne arată dacă leziunea medulară este completă; în 4 din 26 de investigații, studiul a indicat o leziune incompletă la pacienții la care clinic leziunea părea completă.

\* Abreviere în originalul din lb. engleză (n.t)

## Aplicații pediatrice

TCMC a fost determinat la 457 subiecți normali cu vârste variind între 32 de săptămâni și 55 de ani. S-a arătat că TCMC scade rapid în primii doi ani de viață și apoi rămâne constant la vârsta adultă. În contrast, conducerea periferică crește proporțional cu lungimea brațului după vârsta de 5 ani. Se sugerează că această conducere centrală constantă ar putea fi folositoare în cursul achiziției îndemănrilor motorii. S-a studiat TCMC într-o serie de boli neurologice ale copilăriei. De exemplu, la 13 din 20 de copii cu sindrom de neuron motor central de diverse etiologii, TCMC a fost anormal, dar RMN sau TC au arătat anomalii focale la numai 7 dintre aceștia. La 15 copii cu sindroame extrapiramidale, TCMC a fost normal.

## Folosirea stimulării cerebrale în monitorizarea neurochirurgicală

Deși monitorizarea somatosenzorială s-a demonstrat a fi utilă în cursul procedurilor neurochirurgicale, alertând operatorul asupra posibilității lezării măduvei, folosirea monitorizării motorii este de departe mai relevantă, deoarece paraplegia este una dintre cele mai temute (deși rare) consecințe ale chirurgiei din vecinătatea măduvei. Stimularea electrică a creierului și înregistrarea din măduvă cu electrozi epidurali a fost reușită; răspunsurile constau dintr-o serie de unde, presupuse a fi analoge cu undele D și I înregistrabile la animal. Stimularea magnetică pare să producă unde I dar răspunsurile sunt foarte sensibile la anestezie. Mai multe studii au demonstrat efectul depresor al agenților anestezici, în special ale oxidului de azot, asupra răspunsurilor la stimularea cerebrală. În comparație cu stimularea electrică, stimularea magnetică este nedureroasă.



## Concluzii

Stimularea neinvazivă a creierului este accesibilă numai din 1985, dar ea s-a dovedit o tehnică importantă în diagnosticul și prognosticul suferințelor sistemului nervos central, oferind indicii noi privind controlul normal al mișcării voluntare. Metoda poate fi folosită serial pentru a monitoriza efectul unor droguri, poate fi folosită fără accidente la nou-născuți și la copii precum și pentru a demonstra plasticitatea pe termen scurt a sistemului nervos uman după o leziune.

## Bibliografie

- Chokroverty, S. (ed.) (1990). *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Butterworths, Boston.
- Levy, W. J., Cracco, R. Q., Barker, A.T., and Rothwell, J. C. (ed.) (1991). Magnetic motor stimulation: basic principles and clinical experience. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, Suppl. 43. Elsevier, Amsterdam.
- Rothwell, J. C., Thompson, P. D., Day, B.L., Boyd, S. and Marsden, C.D. (1991). Stimulation of the human motor cortex through the scalp. In: *Experimental Physiology*, 76, 159-200.

## 2.5. Investigațiile electrofiziologice ale sistemului nervos periferic

J. PAYAN

(Traducerea: D.M. Psatta)

Când simptomatologia pacientului include scăderea forței musculare sau atrofia musculară, tulburări senzoriale sau paretezii, este de dorit și adesea esențial de a suplimenta examinarea clinică prin studiul activității electrice a nervului și mușchiului. Această formă de investigație este cunoscută drept electromiografie clinică (EMG) și își are originile în descoperirile italienilor din a doua jumătate a secolului al XVIII-lea privind natura "electricității animale". Electrodiagnosticul a fost bazat la început pe folosirea curenților galvanic și faradic, iar curba "intensitate-durată", reflectând excitabilitatea diminuată a unui mușchi denervat, a fost testul cel mai obișnuit înainte de progresele înregistrărilor electrice care au permis electromiografiei să se dezvolte ca o metodă independentă.

## Electromiografia clinică (EMG)

Termenul este folosit convențional pentru a desemna atât studiul unității motorii, cuprinzând neuronul motor și fibrele musculare pe care le activează, cât și studiul conducerii periferice a impulsului nervos. El are scopul de a detecta și de a distinge suferințele neuronilor din cornul anterior, suferințele rădăcinilor, plexurilor, nervilor periferici, joncțiunilor neuromusculare, și mușchilor, de a determina întinderea și severitatea lor, și de a lega anomaliile neurofiziologice de contextul clinic în care ele apar.

Modificări anatomo-patologice specifice, cum ar fi inflamația mușchilor sau demielinizarea nervului, pot fi inferate, deși electromiografia nu oferă prin ea însăși diagnosticul. Ea are rareori valoare atunci când examinarea clinică oferă rezultate complet normale, mai ales atunci când singura acuză din partea pacientului este durerea. Electromiografia nu poate nici confirma, nici infirma existența unei leziuni a neuronului motor central.

## Unitatea motorie

Aceasta este studiată inserând un electrod-ac în mușchi și înregistrând activitatea electrică ce apare la repaus și la diferitele grade de contracție musculară. Electrocul cel mai folosit este bipolar concentric și are un fir interior de platină, izolat și expus numai la ieșirea din canula de oțel care este, la rândul ei, izolată; diferențele de potențial dintre cei doi electrozi sunt amplificate, proiectate pe un ecran de osciloscop și monitorizate auditiv pe un difuzor. Așa-numitul potențial de unitate motorie voluntară este suma potențialelor din acele fibre musculare care se află în vecinătatea acului; este necesară culegerea din locuri diferite pentru a obține un tablou reprezentativ. Modificări patologice subtile ale unității motorii sau ale transmisiei neuromusculare pot fi studiate prin electromiografia de fibră unică, care utilizează un electrod-ac special, cu o suprafață de înregistrare foarte mică. Tehnica complementară de "macroelectromiografie" folosește semnalul canulei pentru a estima numărul și mărimea fibrelor musculare din întreaga unitate motorie.

Electromiografistul trebuie să aprecieze semnificația unor proprietăți ale potențialului unității motorii precum forma, durata, amplitudinea, stabilitatea, frecvența de descărcare și relația cu efortul. Studiul trebuie făcut în cursul unui efort ușor când potențialele de unitate motorie pot fi văzute separat (fig. 2.39). La un efort mai puternic, potențialele unui număr mare de unități motorii se suprapun și creează un model de "interferență" ale cărui caracteristici se schimbă în funcție de tipul de deficit motor funcțional sau organic, secundar afectării neuronului motor central sau periferic, nervului sau mușchiului. Capacitatea de a decela devieri de la normalitate și de a trage concluzii de utilitate clinică vine cu experiența și are desigur un caracter subiectiv. Rolul calculatorului în interpretarea rezultatelor crește, dar nu s-a găsit încă o metodă automată de interpretare acceptabilă.

## Activitatea spontană

Activitatea spontană a unui mușchi în repaus nu este neapărat patologică, dar poate avea o mare valoare diagnostică. Când un nerv matur degenerază, proprietățile membranei fibrelor musculare pe care le inervează suferă modificări care duc, după 1-2 săptămâni, la apariția unor unde pozitive ascuțite și la fibrilație. Acestea pot apărea și în boli ale mușchiului, în special în polimiozita acută și în distrofia musculară severă. Apariția fibrilației în botulism, și chiar după un blocaj prelungit al conducerii nervului, sugerează că întreruperea fluxului de impulsuri poate fi singură, uneori, cauza ei.

Fibrilația reprezintă contracția unei fibre musculare unice și de aceea poate fi văzută cu ochiul liber numai la mușchiul limbii și nu prin piele. Fasciculația, contracția spontană întâmplătoare a unui întreg segment al unității motorii, este vizibilă prin piele dacă nu apare în profunzimea mușchiului. Caracteristică bolii



neuronului motor periferic, este văzută mai puțin frecvent în afecțiunile nervilor și rar în bolile musculare. Ea este o bine cunoscută sursă de neliniște pentru subiecții sănătoși, care pot fi asigurați că fasciculația lor este benignă prin demonstrarea potențialelor de unitate motorie normale. Myokimia este o mișcare continuă lentă ondulatorie sau tremurătoare a pielii supraiacente, propagate de la salve de descărcări rapide și spontane ale unităților motorii. La nivelul feței ea poate denota existența unei tumori în trunchiul cerebral sau a unei plăci de scleroză multiplă. Alteori, ea poate urma unei iradierii a plexurilor sau unei leziuni nervoase periferice. Termenul a fost aplicat prea ușor și pentru fasciculațiile benigne sau pentru "bătaia pleoapelor" observate la stres sau la oboseală. Aceasta se poate distinge electromiografic de spasmul hemifacial în care salve bruște de activitate ale unității motorii apar sincron în mai mulți mușchi de aceeași parte și de neuromiotonie ("activitatea continuă a fibrei musculare"). Electromiografia este importantă și în studiul altor forme de activitate musculară susținută cum ar fi: miotonia, tetania, crampa comună și foarte rarul "stiff man syndrome" (sindromul de om înțepenit).

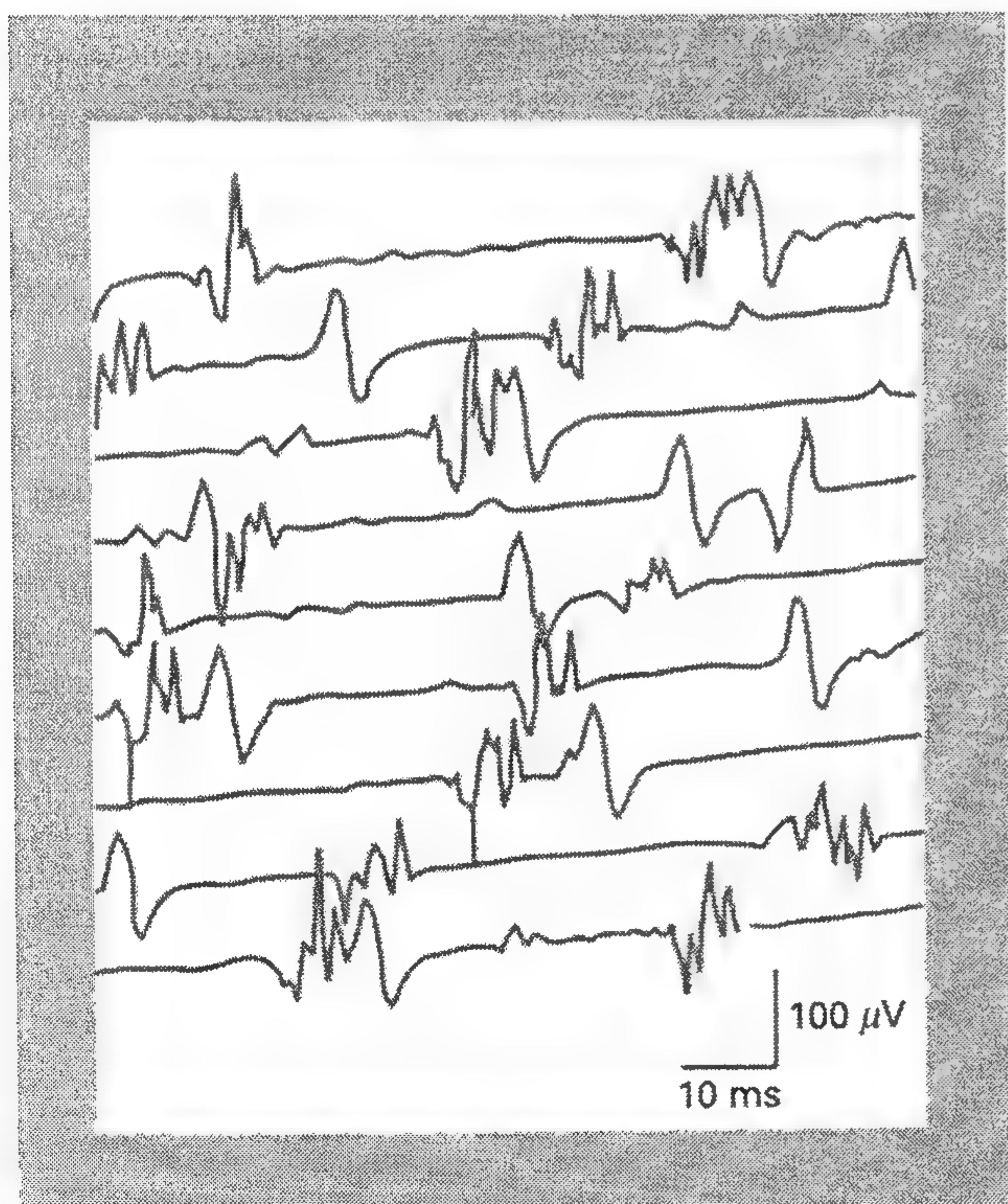


Fig. 2.39. Potențiale de unitate motorie ce apar pe ecranul osciloscopului la un efort slab. Măsurătorile pentru amplitudine se fac în microvolți ( $\mu V$ ), pentru viteză în milisecunde (ms) și se apreciază numărul de faze. De notat că unele potențiale sunt simple, altele polifazice. Înregistrare din primul mușchi interosos dorsal la un pacient cu leziune cronică de nerv cubital arătând o incidență crescută a potențialelor polifazice datorită incorporării fibrelor musculare degenerate în unitățile viabile prin creșterea numărului colateralelor fibrelor nervoase.

## Conducerea nervoasă

Când se aplică scurte pulsuri electrice pe un nerv periferic, potențialul de acțiune care rezultă poate fi înregistrat și măsurat în nerv sau mușchi. Stimulii sunt de obicei transmiși prin electrozi mici înmuiați în soluție salină, dar un electrod-ac poate fi folosit

dacă nervul este situat profund. Răspunsul este cules prin electrozi de suprafață sau tip ac și este caracterizat prin amplitudine, formă și latență.

## Viteza de conducere

Principiul metodei de măsurare va fi ilustrat prin stimularea nervului median. Un stimul supramaximal (capabil să excite toate fibrele nervului) aplicat la încheietura mâinii va fi urmat de un potențial al mușchiului tenar după aproximativ 3 ms, interval denumit latență motorie distală. Dacă nervul este acum stimulat la nivelul cotului și răspunsul apare după 7 ms, conducerea între cot și încheietură este de 4 ms iar viteza de conducere, dată fiind distanța de 240 mm dintre cele două puncte, va fi de 60 mm/ms sau 60 m/s.

Încetinirea conducerii poate fi focală, ca în sindromul de canal carpian, în care se produce o creștere a latenței motorii distale a nervului median, sau generală, ca în polineuropatii. Viteza de conducere în fibrele cele mai rapide este, în mod normal, de 50–70 m/s la membrele superioare și de 40–60 m/s la cele inferioare. Împărțirea largă a neuropatiilor în neuropatii de tip axonal și demielinizant se bazează pe gradul încetinerii conducerii.

## Unda F

Deosebit de folositoare este măsurarea latenței undei F. Aceasta reprezintă răspunsul tardiv al mușchiului la o descărcare a neuronului motor din coarnele anterioare, excitat antidromic de același stimul care evocă și răspunsul motor precoce, direct. Așadar, o stimulare a nervului la nivelul gleznei rezultă într-un răspuns muscular direct al piciorului după, să zicem, 5 ms, și într-un răspuns tardiv, unda F, care apare după 50 ms, ultima valoare reprezentând timpul de conducere de la gleznă la măduva spinării și înapoi. Acest timp poate fi crescut în absența creșterii vitezei de conducere distale a nervului, dovedind existența unei polineuropatii incipiente sau a unei interesări a porțiunii proximale a acestuia ca, de exemplu, în sindromul Guillain-Barré.

Unda F nu trebuie confundată cu un alt răspuns tardiv, reflexul H, care este echivalentul electric al reflexului tendinos și apare la un stimul prea slab pentru a excita direct mușchiul. El este important numai atunci când ne atrage atenția asupra unei leziuni ignorate a neuronului motor central.

## Potențiale de acțiune pe nerv

Acestea pot fi culese din nervii senzoriali sau micști. Amplitudinea lor reflectă numărul fibrelor nervoase mielinizate mijlocii și groase din apropierea electrodului de culegere și este de mare importanță în studiul leziunilor nervoase de orice tip. Potențialele de acțiune sunt un foarte sensibil indicator al prezenței unei polineuropatii și ele scad în amplitudine înainte ca pacientul să devină conștient de tulburarea de sensibilitate, atunci când reflexele sunt încă prezente. Potențialele de acțiune ale nervului nu sunt afectate de leziuni ale căilor senzoriale proximale ganglionului rădăcinii dorsale, cum sunt cele din smulgerea rădăcinilor, siringomieliile sau scleroză multiplă.

Fibrele mielinizate subțiri și cele nemielinizate sunt direct accesibile numai la o tehnică numită "microneurografie". Electromiografia nu se aplică în investigația de rutină a sistemului nervos autonom, deși echipamentul poate fi folosit pentru înregistrarea răspunsului simpatic cutanat și a variației intervalului electrocardiografic R-R.



## Deficitul motor

### Acut, generalizat

Când deficitul motor se generalizează rapid, diagnosticul diferențial va include poliomiolita anterioară, poliradiculoneuropatia acută inflamatorie demielinizantă (Guillain-Barré), porfirie, polineuropatia toxică, miastenia gravis și polimiozita acută. Distincția între o afecțiune a nervului, a plăcii neuromusculare sau a mușchiului poate fi făcută cu ușurință prin studiul adecvat electromiografic, care, prin excludere, poate indica și o eventuală tulburare funcțională sau un sindrom piramidal.

### Acut, focal

Deficitul motor brusc, izolat, de tip periferic, când nu este imediat reversibil și deci nu se datorește unei ischemii locale tranzitorii, este aproape întotdeauna consecința unui blocaj al conducerii nervoase care apare atunci când o compresie sau o întindere a trunchiului unui nerv rezultă în demielinizarea unui mic segment al său (neurapraxia). În condiții ca acelea din "paralizii de sâmbătă seara" a nervului radial, paralizii faciale de tip Bell, sau paralizii de nerv peroneal comun, consecutivă șederii prelungite în poziția genuflectată, stimularea nervului distal de leziune rezultă într-o mișcare normală, deși degenerarea axonală ulterioară (axonotmesis) din leziunile severe o face uneori imposibilă. Electromiografia ajută, de asemenea, la diagnosticul unor condiții dureroase acute asociate cu pareză și mai târziu atrofie, cum ar fi amiotrofia brahială nevralgică sau radiculopatia diabetică.

### Cronic, generalizat

Diagnosticul clinic al deficitului motor cronic nedureros și fără deficit senzorial este dificil, dacă nu imposibil, mai ales la copii, EMG fiind indispensabilă pentru a decide între principalele două posibilități: boală neuronală sau boală musculară. Cele două alterează potențialul de unitate motorie în mod foarte diferit și caracteristic, fie că sunt determinate genetic sau câștigate. În boala neuronilor din cornul anterior apare o mare creștere în amplitudine, în durată și în instabilitatea potențialelor; în boala musculară primitivă, apare o predominanță a potențialelor mici, complexe, în general stabile. O bună sortare a lor și o comparație statistică cu normalul ar trebui să rezolve majoritatea cazurilor, dar modificări patologice secundare duc uneori la confuzie și chiar la un dezacord cu examenul histologic. Astfel se pot întâlni în atrofia musculară spinală potențiale tipice pentru o miopatie, iar în bolile de collagen muscular cronic, amplitudini sugerând o denervare parțială cronică. O altă problemă, uneori insolubilă, asociată cu ultimul grup de afecțiuni musculare, este de a decide dacă pareza progresivă este datorată condiției însăși sau unei miopatii steroidice supraadăugate.

Cauza unei paralizii poate fi o afectare, evidentă clinic, a neuronului motor central dar, când se dezvoltă și o leziune a neuronului motor periferic la membrul spastic, aceasta nu poate fi depistată decât prin electromiografie. O asemenea combinație confirmă suspiciunea de scleroză laterală amiotrofică.

### Cronic, focal

Diagnosticul depinde de distribuția și tipul anomaliilor EMG dar tinde să se bazeze mai mult pe studiul vitezei de conducere, ca atunci când o creștere marcată a latenței motorii distale la nivelul

mușchiului adductor al policelui arată că mica atrofie musculară a mâinii nu este datorată unei leziuni neuronale ci unei leziuni a ramurii palmare profunde a nervului cubital.

### Funcțional

Cu ajutorul electromiografiei, deficitul motor se poate dovedi a fi funcțional când testarea clinică insistentă rămâne fără rezultat, iar stimularea electrică se dovedește a fi eficientă pentru obținerea mișcării solicitate de examinator; exemplul tipic este piciorul căzut, mai frecvent de partea nedominantă, care se mobilizează prompt la un stimul electric aplicat adecvat (pe nervul peronier comun). În aceste împrejurări este vorba fie de un pacient isteric care crede că nu poate mobiliza corect piciorul, fie de un simulant sau pur și simplu de un leneș.

Când toate datele EMG sunt normale, cauza unei paralizii aparente trebuie căutată și în afara sistemului nervos ca, de exemplu, în cazul ruperii unui tendon, al unei întinderi ligamentare sau când mișcarea este limitată de durere sau de o boală articulară.

### Atrofia

Volumul și forța unui mușchi poate rămâne normală chiar atunci când nervul său suferă de o leziune progresivă, dacă prin colateralizare ("înmugurire") axonii păstrați îl reînvează și astfel îi păstrează funcția. Când acest proces compensator este inadecvat, mușchiul se va atrofia. Neglijarea acestui aspect poate duce uneori la ideea eronată că denervarea nu poate fi prezentă dacă nu apare atrofie.

EMG diferențiază atrofia datorată unei leziuni a neuronului motor periferic, în care apar anomalii ale potențialelor de unitate motorie, de atrofia de nefolosire, de atrofia parietală și de absența congenitală a unor mușchi (cum ar fi abductorul scurt al policelui sau marele pectoral) în care nu apar anomalii. Astfel, un pacient căzut la pat, cu mușchii tibiali atrofiați, poate fi apreciat ca având o atrofie de nefolosire, până când EMG revelează o compresie a nervului care ar fi trebuit să fie prevenită. O leziune nebănuită a nervului poate fi uneori detectată la un membru a cărui incapacitate motorie a fost considerată în întregime ca datorându-se unui accident vascular cerebral.

Atrofia din vecinătatea unei articulații inflamate are adesea mai multe cauze: luând exemplul determinărilor de la nivelul articulațiilor metacarpofalangiene din artrita reumatoidă, atrofia tenară poate fi datorată unei combinații de atrofie prin nefolosire asociată cu durerea, de miopatie inflamatorie, de polineuropatie reumatoidă și de compresie de canal carpian. Cum ultima dintre aceste condiții este rapid remediabilă, recunoașterea ei EMG este de mare folos.

Bolnavii fragili, în vârstă, sunt uneori trimiși inutil pentru electromiografie numai pentru că sunt slabi (emaciați) sau cu o pierdere de greutate datorată de exemplu tireotoxicozei, bolilor maligne sau a unei anorexii nervoase. Sunt și cazuri, însă, când EMG detectează o miopatie.

### Fatigabilitatea

Când un bolnav se plânge că obosește ușor, deși nu este în permanență obosit, stimularea nervoasă repetitivă poate rezulta într-o reducere progresivă a amplitudinii potențialului evocat muscular, evidențiind o miastenia gravis. În cazurile ușoare, acest test nu este suficient de sensibil dar o creștere semnificativă a



dispersiei răspunsurilor (*jitter*) poate fi demonstrată prin înregistrările de fibră. *Jitter*-ul reprezintă variabilitatea în timp a intervalului dintre potențialele de acțiune din fibrele musculare izolate la descărcări consecutive ale unității motorii. O creștere a sa apare în orice condiție în care transmisia neuromusculară e tulburată, și peste 80% din cazurile de miastenie generalizată pot fi diagnosticate astfel (mai puțin formele pur oculare). EMG este întotdeauna necesară pentru a exclude condiții care pot coexista cu miastenia gravis: polimiozite și miopatie tireotoxică. Testul cu Tensilon (clorură de edrophonium) este folositor, dar el poate da uneori rezultate fals negative ca și fals pozitive.

În sindromul miastenic de tip Lambert – Eaton stimularea repetitivă a nervului este testul decisiv diagnostic. În acest caz un potențial evocat muscular, mic inițial, crește serios în amplitudine la frecvențe de stimulare rapide.

## Neuropatiile prin încălcare (compressive)

Compresia acută a nervului a fost deja discutată. Când apare o compresie cronică, EMG trebuie să precizeze nu numai nivelul ei, dar și cât de mult din tabloul clinic se datorează blocului de conducere și cât degenerării axonale. Cu cât este mai mare proporția blocajului, cu atât sunt mai mari șansele de recuperare spontană. La modul ideal, un examen EMG trebuie să preceadă întotdeauna intervenția chirurgicală pentru a stabili o bază de la care să poată fi apreciat rezultatul. Dacă intervenția nu abolește simptomele de compresie în canalul carpian, de exemplu, de vină poate fi o tehnică greșită sau prezența unei neuropatii generalizate, dar dacă se poate arăta că ea a restabilit conducerea nervoasă, cauza simptomelor trebuie sigur căutată altundeva. Anomaliile de inervație sunt o sursă mai rară de dificultăți ce trebuie rezolvate prin EMG.

## Polineuropatia

Importanța EMG în polineuropatie este triplă: 1) poate pune un diagnostic precoce; 2) clasifică polineuropatia (de exemplu senzorială axonală, demielinizantă multifocală); 3) monitorizează evoluția ei spontană sau după tratament.

În polineuropatia comună cu interesare simetrică distală a axonilor senzitivi și motori, anomaliile cele mai precoce sunt reducerea potențialului de acțiune senzorial sural și întârzierea unde F la mușchii piciorului. La diabetici aceste modificări preced adesea conștientizarea subiectivă a anormalității, în timp ce în neuropatia prin abuz de alcool lucrurile se petrec invers. Diagnosticul se pune de obicei atunci când un pacient, trimis pentru confirmarea unui sindrom de tunel carpian de o parte, se dovedește a prezenta nu numai semnele unei compresii subclinice de partea cealaltă, dar și leziuni subclinice bilaterale ale nervului ulnar la nivelul cotului. Asemenea leziuni, pentru care termenul de *mononevrită multiplă* este impropriu, atrag pur și simplu atenția asupra unei polineuropatii simetrice ascunse, clinic nedetectabile. Clasificarea electrodiagnostică se realizează analizând distribuția anomaliilor, balanța implicării senzitiv – motorie, gradul încetinirii vitezei de conducere precum și prin detectarea blocului de conducere.

Studiul vitezei de conducere nu pretinde neapărat cooperarea bolnavului; el poate fi efectuat la un bolnav inconștient. Acest fapt crește valoarea metodei la vârstele extreme, când antecedentele sunt puține sau greu de obținut iar examenul obiectiv este dificil sau înșelător. Polineuropatia descoperită în comă, confuzie sau spasticitate indică posibilitatea unei encefalopatii Wernicke, unui deficit de vitamina B<sub>12</sub>, unei porfirii sau a unei leucodistrofii metacromatice. Importanța separării polineuropatiilor în axonale și în demielinizante a fost deja menționată; ea este crucială pentru identificarea diverselor neuropatii ereditare și pentru diferențierea lor de afecțiuni precum boala Friedreich și atrofiile musculare spinale.

Dacă studiul sistematic al vitezei de conducere a nervilor de la membrul superior și inferior dă rezultate negative la un pacient cu simptome sugestive pentru o polineuropatie, există mai multe explicații posibile: neuropatia poate fi prezentă dar nu suficient de severă pentru a produce valori anormale prin metoda testată; fibrele afectate sunt inaccesibile datorită diametrului lor mic și situării lor foarte periferice; simptomele pot fi datorate unui proces patologic neidentificat la nivel proximal, cum ar fi modificarea reumatoidă a vertebrelor cervicale, tabesul sau scleroza multiplă. În sfârșit, se poate presupune că nu există o bază organică pentru tulburările de sensibilitate acuzate de bolnav (de exemplu, în stările anxioase care sunt însoțite de hiperventilație).

## Electromiografia în chirurgie

În afară de rolul metodei în investigarea unor organe înalt specializate cum ar fi ochiul, laringele, vezica urinară, rectul, există două mari domenii de aplicare: diagnosticul și tratamentul compresiilor nervoase, deja menționate, și traumatismele nervilor. Când examinarea clinică sugerează o degenerare completă a nervului, ca, de exemplu, în cazul membrului balant la copilul cu paralizie obstetricală sau în cazul tânărului venit după un accident de motocicletă, EMG poate detecta unități motorii viabile și astfel schimbă prognosticul. Electromiografistul este întrebat adesea dacă a apărut regenerarea, fie în mod spontan, fie după repararea chirurgicală a nervului.

## Utilizarea extradiagnostică a EMG

Tehnicile electromiografice și-au găsit aplicare dincolo de interesul strict clinic, în studiul factorilor de risc ambientali de tip toxic sau în studiul efectelor posturii celor angajați într-o muncă foarte statică. Imaginarea unor metode de reabilitare este un câmp de cercetare deosebit de activ.

## Bibliografie

- Brown, W.F. and Bolton, C.F. (1993). *Clinical electromyography*. (2nd edn). Butterworth - Heinemann, London.
- Dawson, D.M., Hallett, M., and Millender, L.H. (1990). *Entrapment neuropathies* (2nd edn). Little, Brown and Company, Boston/Toronto. *Muscle and Nerve* (monthly journal published by John Wiley and Sons).
- Payan, J. (1991). *Clinical electromyography in infancy and childhood*. În: *Paediatric neurology*, (2nd edn), (ed. E. Brett). Churchill Livingstone. Edinburgh.



## 2.6. Puncția lombară

R.A. FISHMAN

(Traducerea: D.M.Psatta)

### Indicații

Puncția lombară trebuie efectuată numai după examinarea clinică a bolnavului și aprecierea valorii potențiale și a riscurilor procedurii. Examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) este importantă pentru diagnosticul diferențial al unei game de infecții ale sistemului nervos central (SNC), meningite, encefalite, precum și al hemoragiei subarahnoidiene, stărilor confuzionale, accidentului vascular cerebral acut, statusului epileptic, neoplaziilor meningeale, bolilor demielinizante și vasculitei. Examenul LCR este, de obicei, necesar la pacienții suspectați de hemoragii intracraniene, deși tomografia computerizată (CT), când există, poate fi mai valoroasă. De exemplu, hemoragia intracerebrală primară sau hemoragia posttraumatică sunt adesea ușor de observat prin CT, făcând ca puncția lombară să devină un risc inutil. Totuși, în hemoragia subarahnoidiană primară, puncția lombară poate stabili diagnosticul dacă CT este fals negativ. Puncția este utilă, de asemenea, pentru a stabili dacă LCR este necontaminat cu sânge înainte de începerea terapiei anticoagulante a ischemiilor (deși, sângerarea subarahnoidiană întinsă este o complicație rară a terapiei anticoagulante). Puncția lombară are și o utilitate terapeutică limitată, de exemplu în terapia intratecală a neoplaziilor meningeale și a meningitelor fungice.

### Contraindicații

Puncția lombară este contraindicată în prezența infecțiilor pielii din regiune. O complicație serioasă este posibila agravare a unui sindrom preexistent, adeseori ignorat, de herniere cerebrală (uncală, cerebeloasă sau cingulată) asociat cu hipertensiunea intracraniană. Acest risc stă la baza considerării edemului papilar ca o contraindicație pentru puncție. Existența CT a simplificat diagnosticul pacienților cu edem papilar. Dacă CT nu evidențiază o leziune de masă, puncția lombară este necesară în prezența edemului papilar pentru a stabili diagnosticul de encefalopatie pseudotumorală și pentru a exclude inflamația meningeală sau malignitatea.

### Riscul de hemoragie

Trombocitopenia și alte diateze hemoragice predispun pacienții la hemoragii subarahnoidiene, subdurale sau epidurale produse de puncție. Dacă trombocitele scad sub 50 000 / $\mu$ l, puncția lombară trebuie efectuată numai pentru indicații clinice urgente. Transfuzia plachetară chiar înainte de puncție este recomandabilă dacă numărul trombocitelor este sub 20 000 / $\mu$ l sau scade rapid. Administrarea de protamină înainte de puncția lombară la subiecții tratați cu heparina și de vitamina K sau plasmă proaspătă la cei care primesc warfarină este recomandată pentru a scădea riscul procedurii.

### Complicații

Complicațiile puncției lombare includ agravarea hernierilor cerebrale și a compresiilor medulare, cefaleea, sângerarea subarahnoidiană, diplopia, durerile în rahis și simptome radiculare. Cefaleea care apare după puncție este cea mai obișnuită complicație; ea apare la 25% dintre pacienți și durează 2 – 8 zile. Ea este urmarea scăderii presiunii LCR datorată scurgerii de lichid prin orificiul de puncție dural rămas deschis după retragerea acului. Durerea este prezentă în ortostatism și cedează prompt în poziția culcată. Durerile în ceafă și în coloana lombară sunt, de asemenea, frecvente. Cefaleea este agravată de tuse și efort. Ocazional ea se asociază cu greață, vărsătură sau tinitus. Poate fi evitată dacă se folosesc ace speciale foarte subțiri și dacă nu se fac orificii multiple. Tratamentul constă în repausul strict la pat, în poziție orizontală, hidratare adecvată și analgezice simple. Dacă măsurile menționate nu au efect, se recomandă folosirea unui „petic sangvin”. Tehnica folosește injectarea epidurală de sânge autolog în vecinătatea orificiului dural pentru a realiza o tamponadă trombotică.

### Presiunea lichidului cefalorahidian

Presiunea LCR trebuie măsurată de rutină. Nivelul presiunii din atriu drept la pacientul în decubit lateral servește drept nivel de referință. Presiunea LCR lombară normală variază între 50 și 200 mm H<sub>2</sub>O (până la 250 mm la indivizii foarte obezi). Măsurătorile cu manometrul clinic ascund presiunea pulsatilă dar pun în evidență unde de presiune respiratorie reflectând modificările presiunii venoase. Presiuni scăzute apar în deshidratare, blocaj subarahnoidian spinal, după puncția lombară sau alte scurgeri LCR, sau în anumite condiții tehnice defectuoase. Presiuni crescute ale lichidului apar în edemul cerebral, în tumorile cerebrale, în infecții, în accidente vasculare cerebrale acute, în ocluziile venoase cerebrale, în insuficiența cardiacă acută, în insuficiența pulmonară și în hipertensiunea intracraniană benignă (*pseudotumor cerebri*) de diverse etiologii.

### Celulele lichidului cefalorahidian

LCR normal nu conține mai mult de cinci limfocite sau mononucleare/ $\mu$ l. Un număr mai mare de celule albe este patognomonic pentru o afecțiune a SNC sau pentru meningite. Un frotiu de sediment colorat este necesar pentru o numărătoare celulară corectă. S-au folosit mai multe metode de centrifugare și sedimentare. Pleiocitoza apare într-o gamă largă de afecțiuni inflamatoare. Modificările caracteristice pentru diferitele meningite sunt listate în tabelul 2.2. Diversele forme de neuro - SIDA se asociază cu un larg spectru de răspunsuri celulare. Alte modificări asociate cu pleiocitoza includ infarctul cerebral, sângerarea subarahnoidiană, vasculita cerebrală, demielinizarea acută și tumorile cerebrale. Infestările parazitare, de exemplu cisticercroza, se însoțesc adesea de eosinofilie. Studiile citologice pentru celule maligne pot descoperi uneori o neoplazie a SNC.

Traumatismul provocat de puncție poate contamina cu sânge LCR. O aproximare utilă a numărului celulelor albe necesită următoarea corecție pentru prezența de sânge adăugat: dacă pacientul are o formulă sangvină normală, se scade din numărul



total de celule albe din LCR (per  $\mu$ l) o celulă albă pentru fiecare 1000 de globule roșii prezente. Astfel, dacă lichidul conține 10 000 de hematii și 100 de leucocite/ $\mu$ l, 10 celule albe sunt posibil provenite din sângele adăugat iar valoarea corectată a numărului de leucocite este de 90/ $\mu$ l. Dacă formula sangvină a pacientului indică o anemie semnificativă sau leucocitoză, următoarea formulă poate fi folosită pentru a determina mai precis numărul de leucocite (L) din LCR înainte de sângerarea provocată de puncție:

$$L = \frac{\text{nr. leucocite sangvine} \times \text{nr. hematii LCR}}{\text{nr. hematii sangvine} \times 100}$$

Prezența sângelui în spațiul subarahnoidian produce o reacție inflamatorie secundară care duce la o creștere disproporționată a numărului celulelor albe. Această creștere este cea mai marcată la 48 de ore de la o hemoragie subarahnoidiană acută, când semnele meningeale sunt foarte evidente.

Valorile proteinelor din LCR trebuie de asemenea corectate: se scad 0,001 g pentru fiecare 1000 hematii descoperite. Astfel, dacă numărătoarea indică un număr de 10 000 hematii/ $\mu$ l și cantitatea de proteine este de 1,1 g/l, nivelul corectat al proteinelor va fi de 1 g/l. Corecțiile sunt valabile numai dacă determinarea proteinelor și a numărului de celule este făcută pe același eșantion.

### Sângele în LCR: diagnostic diferențial

Pentru a diferenția un accident de puncție de o hemoragie preexistentă, lichidul trebuie colectat în cel puțin trei tuburi (testul celor trei tuburi). În puncțiile traumatizante, lichidul se clarifică de obicei între prima și a treia prelevare. Fenomenul este detectabil vizual dar trebuie confirmat prin numărătoarea celulelor. În hemoragia subarahnoidiană, sângele este egal amestecat în cele trei tuburi. Un eșantion de lichid trebuie centrifugat și supernatantul comparat cu apa pentru a exclude prezența pigmentilor. Supernatantul este perfect clar dacă numărul de hematii este mai mic de 100 000 /  $\mu$ l. În cazul unei contaminări sangvine mai importante, proteinele plasmătice pot fi suficiente pentru a produce o xantocromie minimă; este necesar destul de mult ser pentru a mări concentrația proteinelor în LCR la 1,5 g / l.

Într-o hemoragie subarahnoidiană, supernatantul rămâne de obicei clar 2 - 4 ore de la debut. Supernatantul clar poate deruta examinatorul, făcându-l să creadă că sângele observat provine de la traumatismul puncției dacă aceasta a fost efectuată în primele 4 ore de la ruperea unui anevrism. După o puncție foarte traumatizantă, o oarecare xantocromie poate persista 2 - 5 zile. În unele stări patologice asociate cu un nivel al proteinelor în LCR mai mare de 1,5 g/l se poate detecta o slabă xantocromie în absența sângerării. Când nivelul proteinelor este foarte crescut, ca în blocajul spinal, în polinevrite, în meningită, xantocromia poate fi considerabilă. Un lichid xantocrom cu nivel normal de proteine sau creștere de până la 1,5 g/l indică o hemoragie subarahnoidiană sau intracerebrală anterioară (rarori xantocromia este datorată unui leter sever, unei caroteneemii sau rifampicinei).

### Pigmenții

Doi pigmenți importanți derivați din hematii pot fi descoperiți în LCR: oxihemoglobina și bilirubina. Methemoglobina a fost găsită numai spectrofotometric. Oxihemoglobina, eliberată prin liza hematiilor, poate fi detectată în supernatant 2 ore după o hemoragie subarahnoidiană. Atinge un maxim la aproximativ 36 ore și dispare progresiv în următoarele 7 - 10 zile. Bilirubina

este produsă *in vivo* de celulele leptomeningelor după hemoliza hematiilor. Bilirubina este detectată începând după 10 ore de la o hemoragie subarahnoidiană. Atinge un maxim la 48 ore și poate persista 2 - 4 săptămâni după o sângerare masivă. Severitatea semnelor meningeale se corelează cu reacția inflamatorie (pleiocitoza leucocitară).

### Proteinele totale

Nivelul proteinelor în LCR variază între 0,15 și 0,30 g %. Deși nivelul ridicat al proteinelor nu are specificitate, el indică o creștere patologică a permeabilității celulelor endoteliale. Nivelurile de proteinorahie foarte crescute, de peste 3 g %, se întâlnesc în meningite, lichide sanghinolente sau în tumorile măduvei însoțite de blocaj spinal. Poliradiculonevrita Guillain Barré, radiculonevrita diabetică și mixedemul pot crește, de asemenea, nivelul proteinelor la 1 - 3 g %. Nivelurile scăzute sub 0,15 g % apar cel mai frecvent în scurgerile de lichid datorate unor fistule durale traumatiche sau după puncție.

### Imunoglobulinele

Deși multe proteine pot fi regăsite în LCR, numai creșterea imunoglobulinelor are importanță diagnostică. Asemenea creștere semnaleză un răspuns inflamator în SNC și apare în boli imunologice, bacteriene, virale, spirochetoze și fungice. Determinarea imunoglobulinelor este foarte folositoare în diagnosticul sclerozei multiple, altor boli demielinizante și vasculitelor SNC. Nivelul lichidian este corectat cu nivelul intrării imunoglobulinelor din ser, calculând indicele IgG (vezi tabelul 2.1). Prezența a mai mult de o bandă oligoclonală pe electroforeza în gel a lcr (și absența lor în ser) este de asemenea anormală, apărând în 90 % din cazurile de scleroză multiplă.

### Glucoza

Concentrarea glucozei în LCR depinde de nivelul glucozei în sânge. Ea este de 2,5 - 4,5 mmol/l la pacienții cu o glucoză sanvină între 4 și 7 mmol / l, adică 60 - 80 % din nivelul sangvin. Valori ale glicemiei în LCR de 2,2 - 2,5 mmol / l sunt de obicei anormale, cele sub 2,2 mmol sunt sigur anormale. Hiperglicemia cu o durată de 4 ore înaintea puncției lombare duce la o creștere paralelă a glucozei în LCR. Raportul glucozei între LCR și sânge poate fi de 0,35 în prezența unei glicemii foarte crescute și în absența unor manifestări neurologice. Creșterea glucozei în LCR nu are semnificație diagnostică în afara faptului de a reflecta hiperglicemia sistemică. Hipoglicorahia poate apare în unele boli ale sistemului nervos independent de hipoglicemie. Ea este caracteristică pentru meningita purulentă acută și uzuală în meningita tuberculoasă și fungică. Este de obicei normală în meningita virală, deși este redusă în aproximativ 25 % din cazurile de meningită urliană și în unele cazuri de meningită cu herpes simplex sau de meningoencefalită zosteriană. Glucoza este, de asemenea, redusă în LCR în alte meningite inflamatorii, inclusiv în cisticercoză, în meningita amoebiană (naegleria), în meningita sifilitică acută, în sarcoidoză, în arterita granulomatoasă și în alte vasculite. Nivelul glucozei apare scăzut și în meningita chimică consecutivă injecțiilor intratecale, și în hemoragia subarahnoidiană, 4 - 8 zile după sângerare. Cauza scăderii nivelului glucozei rezidă în glicoliza anaerobă în țesutul nervos adiacent și în activitatea leucocitelor polimorfonucleare. Astfel, scăderea glucozei în LCR se însoțește și de o creștere a nivelului lactaților.



Tabelul 2.1. Modificările LCR în meningite

Meningita	Presiunea (mm H <sub>2</sub> O)	Leucocite / μl	Proteine (g / l)	Glucoză (mmol / l)
Acută bacteriană	De obicei crescută	Predominant polimorfonucleare; câteva sute – peste 60 000; de obicei câteva mii; ocazional sub 100 (în meningita meningococică timpurie)	1 – 5; ocazional peste 10	0,2 – 2,2 în majoritatea cazurilor (în absența hiperglicemiei)
Tuberculoasă	De obicei crescută; scade în caz de blocaj dinamic în stadii avansate	Predominant limfocitară (cu excepția stadiilor primare când apar polimorfonucleare 80 %); 25 – 100; rareori mai mult de 500	Obişnuit 1 – 2; mult mai mult în blocajul dinamic	De obicei redusă; mai mică decât 2,5 în 3 / 4 din cazuri
Criptococică	De obicei crescută	Predominant limfocitară; 0 – 800 (media 50)	0,2 – 5; media 1	Redusă în majoritatea cazurilor; media 1,7 (în absența hiperglicemiei)
Virală	Normală sau moderat crescută	Predominant limfocitară (cu excepția primelor zile); de la 5 la câteva sute; în coriomeningita limfocitară peste 1000	Normale sau ușor crescute; mai puțin de 1; în cazuri severe cresc mai mult	Normală (redușă în 1 / 4 din cazuri în oreion sau herpes simplex)
Sifilitică acută	De obicei crescută	Uzual limfocitară; media 500; rar polimorfonucleare	Media 1	Normală (rareori redusă)
Cisticercoză	Ades crescută (scade în blocul dinamic)	Creștere a mononuclearelor și polimorfonuclearelor cu 2 – 7 % eozinofilie în 1 / 2 din cazuri	Obişnuit 0,5 – 2	Redusă în 1 / 5 din cazuri
Sarcoidoză	Normală sau considerabil crescută	Mononucleare; 0 – 100	Creștere ușoară sau moderată	Redusă în 1 / 2 din cazuri
Tumorală carcinomatoasă	Normală sau crescută	Mononucleare + celule maligne; 0 – câteva sute	Crescute adeseori la valori mari	Normală sau mult scăzută; scăzută în 3 / 4 din cazuri

Imunoglobulinele sunt crescute în LCR în toate cazurile de mai sus, inclusiv în meningita carcinomatoasă, în scleroza multiplă și în vasculite. Metoda de calcul :

$$\text{Indicele IgG} = \frac{\lg G(\text{LCR}) \times \text{albumina}(\text{ser})}{\lg G(\text{ser}) \times \text{albumina}(\text{LCR})}$$

Indicele normal este mai mic de 0,65. Benzile oligoclonale (electroforeza în gel) prezente în LCR și absente în ser indică o creștere a sintezei imunoglobulinelor în SNC.

## Reacții microbiologice și serologice

Folosirea unor culturi și a unor colorații speciale este esențială în cazurile suspecte. Testarea de antigeni bacterieni și

fungici specifici este utilă pentru stabilirea etiologiei. Tehnicile de amplificare a ADN folosind reacția în lanț a polimerazei (*polymerase chain reaction, PCR*) promit o îmbunătățire a sensibilității diagnostice. Testele serologice în LCR pentru sifilis includ: (1) testarea anticorpilor la reagină și (2) testarea anticorpilor specifici pentru treponemă. Prima este foarte utilă, deoarece poate da rezultate pozitive chiar și în prezența unei serologii sanghine negative. Testarea anticorpilor specifici pentru treponema este mai indicată în plasmă, unde ei prezintă o concentrație mai mare.

## Bibliografie

Fishman, R.Q. (1992). *Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system*, (2nd edn). W. B. Saunders, Philadelphia.



### 3. Organizarea creierului și trăsăturile disfuncțiilor cerebrale

#### 3.1. Tulburări ale funcțiilor cerebrale superioare

J.M.OXBURY ȘI S.M.OXBURY  
(Traducerea: Ioana Crețescu)

Patologia consecutivă tulburărilor funcțiilor cerebrale superioare poate fi difuză ca, de exemplu, în boala Alzheimer sau focală ca în infarctul cerebral sau în dezvoltările tumorale de dimensiuni mici. Patologia difuză induce demența cu o scădere globală a intelectului, personalității, memoriei, concentrării și atenției. Modificările de personalitate pot conduce la izolare socială, ținută dezordonată, abuz de alcool, aberații sexuale și, în ultimă instanță, neglijarea completă a propriei persoane sau vagabondaj. Starea psihică variază de la apatie la depresie sau euforie. Pot apărea fenomene de frică sau anxietate, în particular când manifestările exterioare sunt controlate. Amnezia este un factor comun, astfel încât diagnosticul de demență trebuie pus la îndoială atunci când nu există tulburări de memorie. Tulburările cognitive pot apărea în oricare din combinațiile descrise mai jos.

Patologia focală produce tulburări cognitive mult mai restrânse. Natura acestor tulburări depinde de localizarea leziunilor corticale. Frecvent, nici nu există modificări ale personalității sau memoriei. Cu toate acestea, patologia ce induce tulburări focale poate produce uneori și efecte secundare generalizate. De exemplu, tumorile pot atinge asemenea dimensiuni încât să ducă la creșterea presiunii intracraniene și să distorsioneze vasele sanguine la distanță de tumoare. Rezultatul este că apar efecte secundare generalizate care se suprapun peste o tulburare inițial specifică funcțiilor cerebrale superioare și, în eventualitatea în care gradul de conștiență nu este alterat, tabloul clinic poate fi greșit interpretat ca fiind un sindrom demential generalizat.

#### Localizarea funcției cognitive

Conceptul conform căruia funcțiile cognitive superioare ( de exemplu: limbajul, percepția auditivă și vizuală, controlul voluntar al motilității ) sunt corelate cu arii corticale specifice are o lungă și complicată istorie. Noțiunea de "localizare" începe cu Franz Gall (1758-1828), întemeietorul frenologiei, și crește ca interes prin contribuțiile multor cercetători ulteriori. Pionierii acestei noțiuni au avut tendința de a neglija factorii anatomici și clinici care nu corespundeau teoriilor lor, dar aportul lor a rămas important în dezvoltarea neuropsihologiei.

Secolul al XIX-lea a fost martorul unor critici vehemente adresate teoriilor localizatorii. Acestea și-au găsit expresia prin Hughlings Jackson, Henry Head, care au etichetat "localizaționiștii" cu titlul peiorativ de "creatori de diagrame", cât și prin Kurt Goldstein. La începutul secolului al XX-lea, punctul de vedere antilocalizaționist s-a dezvoltat și ca urmare a experimentelor pe animale, în special celor ale lui Lashley, care a propus "principiul acțiunii de masă", de exemplu activarea tuturor ariilor corticale, ca un întreg, în timpul procesului de învățare; el a

adăugat că cel mai important factor în tulburările procesului de învățare consecutive leziunii corticale este întinderea leziunii și nu localizarea ei ("efectul de masă").

Cercetări recente asupra modificărilor funcțiilor cognitive la pacienții cu patologie cerebrală focală au întors pendulul înapoi către punctul de vedere localizaționist și există acum dovezi importante împotriva conceptului de unificare a funcțiilor mentale și a noțiunilor corespunzător cărora regiuni cerebrale diferite sunt echipotente în controlul funcțiilor cognitive. Apariția tehnicilor imagistice structurale și funcționale, inițial tomografia computerizată și, mai recent, tomografia cu emisie de pozitroni sau rezonanța magnetică nucleară a reprezentat un stimul în plus pentru atenția crescută acordată localizării în neuropsihologie. Printr-o coincidență, un stimulent de natură diferită a venit din câmpul neuropsihologiei cognitive. Aici, scopul a fost de a crea modele de comportament care să explice și să valideze teste privind modificările de comportament descrise la pacienți neurologici. Slăbiciunea acestei metode constă în faptul că modelul este construit în jurul unui caz tipic, fără a se lua în considerare variabilitatea naturii și localizării patologiei asociate. Această tendință poate duce la progrese în înțelegerea sistemelor cognitive, dar limitează progresul în cunoașterea relațiilor creier-comportament, așa cum s-a întâmplat cu genetica bazată pe legile mendeliene înainte de a înțelege structura și funcțiile ADN și de dezvoltare a biologiei moleculare.

O atenție specială în cercetare a fost acordată explorării diferențelor dintre emisfera dreaptă și cea stângă, demonstrând asimetriei și interconexiuni funcționale. Aceasta a venit ca o completare a deja bine-stabilitei separări în funcții corespunzătoare divizării anatomice a creierului în lobi (frontali, temporali, parietali, occipitali). Aceste împărțiri anatomice sunt în parte arbitrare, dar, o listă simplificată a tulburărilor cognitive majore asociate în mod tradițional cu diferite regiuni cerebrale, poate reprezenta o introducere în sfera neurologiei comportamentale (tabelul 3.1).

#### Dominanța cerebrală și asimetria funcțiilor cerebrale

Mai întâi Dax și apoi Broca, ambii la mijlocul secolului al XIX-lea, au observat legătura dintre afazie, hemiplegie dreaptă și patologia de emisferă stângă. Aceste observații au condus la conceptul de emisferă cerebrală dominantă care, în forma sa inițială, implica faptul că bazele anatomice ale limbajului sunt localizate exclusiv într-o emisferă cerebrală "majoră", de obicei cea stângă. Ulterior a devenit evident că și emisfera "minoră" - de obicei cea dreaptă - are rol în limbaj. Mai mult decât atât, a devenit, de asemenea, clar că emisfera "minoră" pentru limbaj este "majoră" pentru alte funcții non-verbale ca, de exemplu, percepția vizuo-spațială. Unele funcții cognitive par a fi afectate de leziuni ale emisferei stângi, altele de către leziuni ale emisferei drepte, altele sunt afectate în egală măsură de către leziuni ale oricăreia dintre cele două emisfere și, în sfârșit, altele sunt modificate doar



dacă există leziunea ambelor emisfere. Tabelul 3.1 oferă o schemă simplificată. Există o relație complexă între funcțiile cognitive, lateralizarea leziunii și folosirea mâinii drepte sau stângi. Mai mult decât atât, o abilitate specială, ca, de exemplu, cea de a construi structuri tridimensionale poate fi afectată în mod diferit corespunzător lateralizării leziunii cerebrale; această abilitate poate fi afectată în mod similar de o leziune difuză, mai mult sau mai puțin dependentă de topografie într-o emisferă, sau de o leziune focală particulară în cealaltă emisferă. Astfel, conceptul de dominanță a emisferei stângi a fost abandonat pentru a fi înlocuit cu noțiunea de specializare complementară în care emisfera stângă este legată de limbaj iar cea dreaptă este legată mai ales de abilitatea vizuo-spațială.

Afazia

Afazia reprezintă o tulburare de limbaj dobândită prin leziune cerebrală. De obicei se manifestă în toate cele patru "forme" ale limbajului: expresia verbală, recepția verbală, cititul și scrisul. Afazia trebuie deosebită de tulburările motorii ale vocii ca dizartria sau balbismul (definit mai jos), de sărăcirea limbajului prin tulburări ale intelectului, de anomalii ale limbajului ca cele din schizofrenie sau de mutismul isteric. O distincție între termenii de "afazie" și "disfazie" nu este necesară: primul va fi unicul folosit.

Dizartria este o tulburare de producție verbală provenită din disfuncția musculaturii articulare. Ea poate fi secundară lezării sistemului motor la oricare nivel de la cortex (când dizartria poate fi asociată cu afazie) până la musculatura însăși. Forma specifică a dizatriei va depinde de sediul leziunii, diferențiindu-se astfel diverse forme ca, de exemplu, dizartria spastică sau cea ataxică. Balbismul este o tulburare de producție verbală caracterizată prin ezitări sau repetări ale sunetelor în așa fel încât sunetul așteptat este întârziat sau nu se produce. Întreruperea secvenței proprii de activitate a musculaturii implicate în articulare poate fi acompaniată de grimase sau alte stereotipii de mișcare ale capului, gâtului și membrilor. Această stare poate reprezenta o manifestare a unei tulburări în programul motor. S-a ridicat și posibilitatea unei baze psihogenice. Uneori, balbismul este considerat a fi asociat cu dominanța incompletă a limbajului și, rareori, se poate asocia tranzitor cu afazia.

Lateralizarea reprezentării limbajului

Mai mult de 90% din populația dreptace are limbajul reprezentat în stânga, în sensul că leziuni ale emisferei stângi îi pot face să devină afazici, pe când leziunile drepte nu. Oricum, se pare că și emisfera dreaptă a acestor persoane are anumite capacități și pentru limbaj. Dovada provine din mai multe observații. Mai întâi, un anumit grad de exprimare și înțelegere ca și abilitatea rudimentară de a scrie și citi pot reveni după ce s-a efectuat emisferectomie stângă la vârstă adultă, în scopul ablației unei tumori.

Tabelul 3.1. Corelația dintre tulburările comportamentale și localizarea leziunii cerebrale

Lob	Tulburare comportamentală	Principală emisferă implicată			
		Stângă	Dreaptă	Stângă = Dreaptă	Bilateral
Frontal	Limbaj-afazie, fluentă verbală ↓	+			
	Vorbire-dizartrie			+	
	Modificări ale memoriei recente			+	
	Controlul motilității ↓			+	
	Abilitatea elaborării planului ↓			+	< ++
Temporal	Dezinhibare socială și motorie			+	< ++
	Memorie-aspecte verbale ↓	+			
	Aspecte non-verbale ↓		+		
	Amnezie severă				+
	Percepție muzicală ↓		+		
Parietal și occipital	Recepție verbală ↓	+			
	Sindromul Kluver-Bucy				+
	Agresivitate, furie, depresie	+			
	Indiferență, euforie		+		
	Sensibilitate vizuo-tactilă primară ↓			+	
	Discriminare vizuală ↓		+		
	Devierea privirii	+	<+		
	Apraxia privirii				+
	Dezorientare vizuală				+
	Agnozie vizuală				+
	Prosopagnozie				+
	Heminegligare vizuo-spațială și corporală		+		
	Dezorientare spațială - Majoră				+
	- Minoră		+		
	Apraxie de îmbrăcare		+		
	Apraxie constructivă			+	
	Apraxie ideomotorie	+			
	Acalculie - Spațială		+		
	- Anaritmie	+			
	Agnozie digitală	+			
	Dezorientare dreapta-stânga	+			
	Alexie și agrafie	+			



În al doilea rând, injectarea de amital sodic într-o carotidă internă ce induce o cristorectomie farmacologică temporară și care permite studierea izolată a emisferei neinjectate (testul Wada) poate produce afazie consecutivă injectării oricăreia dintre cele două părți, la același pacient. Alte informații privind rolul emisferei dominante în limbaj provin de la pacienți la care conexiunile interemisferice au fost întrerupte chirurgical în tratarea epilepsiei (fig. 3.1). Aceste cazuri oferă posibilitatea studierii funcțiilor emisferelor cerebrale drepte și stângi în mod independent, la același pacient, deoarece, transferul interemisferic de informație complexă fiind abolit postoperator, fiecare emisferă este constrânsă la folosirea informației dobândite prin căi primare proprii. De exemplu, dacă pacientul are ochii închiși, un obiect care este explorat cu mâna stângă nu poate fi recunoscut prin atingere cu mâna dreaptă și invers. În mod asemănător, dacă acestor pacienți le sunt arătate pentru scurt timp în hemicâmpul vizual stâng cuvinte tipărite (deci restrângând inputul vizual la emisfera dreaptă) ei pot identifica prin pipăit cu mâna stângă obiecte corespunzătoare cuvintelor prezentate, deși nu le pot descrie verbal sau în scris. Studii la pacienți cu emisferele separate chirurgical au confirmat asimetriile funcționale între emisfera dreaptă și cea stângă dar și date care indică participarea în oarecare măsură a emisferei drepte în limbaj.

### Dominanța manuală, dominanța emisferică și afazia

Conceptul dominanței cerebrale pornește de la faptul că emisfera dominantă este contralaterală mâinii preferate. Aceasta se aplică la 95–98% dintre dreptaci fără patologie cerebrală în copilăria timpurie. Oricum, emisfera stângă este de asemenea dominantă la aproximativ 70% dintre stângaci; aproximativ 20% dintre stângaci au dominanță emisferică dreaptă și la aproximativ 10% funcția limbajului este mai mult sau mai puțin egal distribuită între cele două emisfere (reprezentare bilaterală). Incidența dominanței emisferei stângi poate fi considerabil mai mică de 70% la stângacii cu leziuni cerebrale stângi în prima copilărie, depinzând însă de natura și extinderea leziunii.

Stângacii au o tendință crescută de a dezvolta tulburări afazice față de dreptaci, posibil prin aceea că o proporție mai mare dintre ei au o reprezentare bilaterală a limbajului, făcându-i predispuși la afazie indiferent care este emisfera afectată. Pe de altă parte, afazia stângacilor are tendința de a fi mai puțin severă și de a se recupera mai repede decât cea a dreptacilor, ceea ce sugerează că limbajul este mai difuz reprezentat la stângaci, fără legătură cu dominanța emisferică.

### Localizarea în emisfera stângă

Ariile cele mai importante pentru limbaj sunt reprezentate în fig. 3.2. Ele cuprind partea inferioară a girusului frontal inferior (aria Broca) localizată imediat anterior de reprezentările feței, buzelor și limbii din aria motorie primară, partea posterioară a girusului temporal superior (aria Wernicke), lobulul parietal inferior ce include girii supramarginal și angular și cortexul operculului fronto-parietal. Deși aceste arii sunt prioritare, tehnici de sensibilitate crescută pot detecta anomalii ale limbajului după lezarea altor părți ale emisferei stângi, inclusiv ale ariilor subcorticeale.

### Caracteristicile afaziei Limbajul spontan

Dificultatea în găsirea cuvintelor este deficiența majoră existentă în afazii și este responsabilă de ezitățile și sărăcirea limbajului. Limbajul spontan al pacientului poate fi definit ca fiind "fluent" sau "nonfluent".

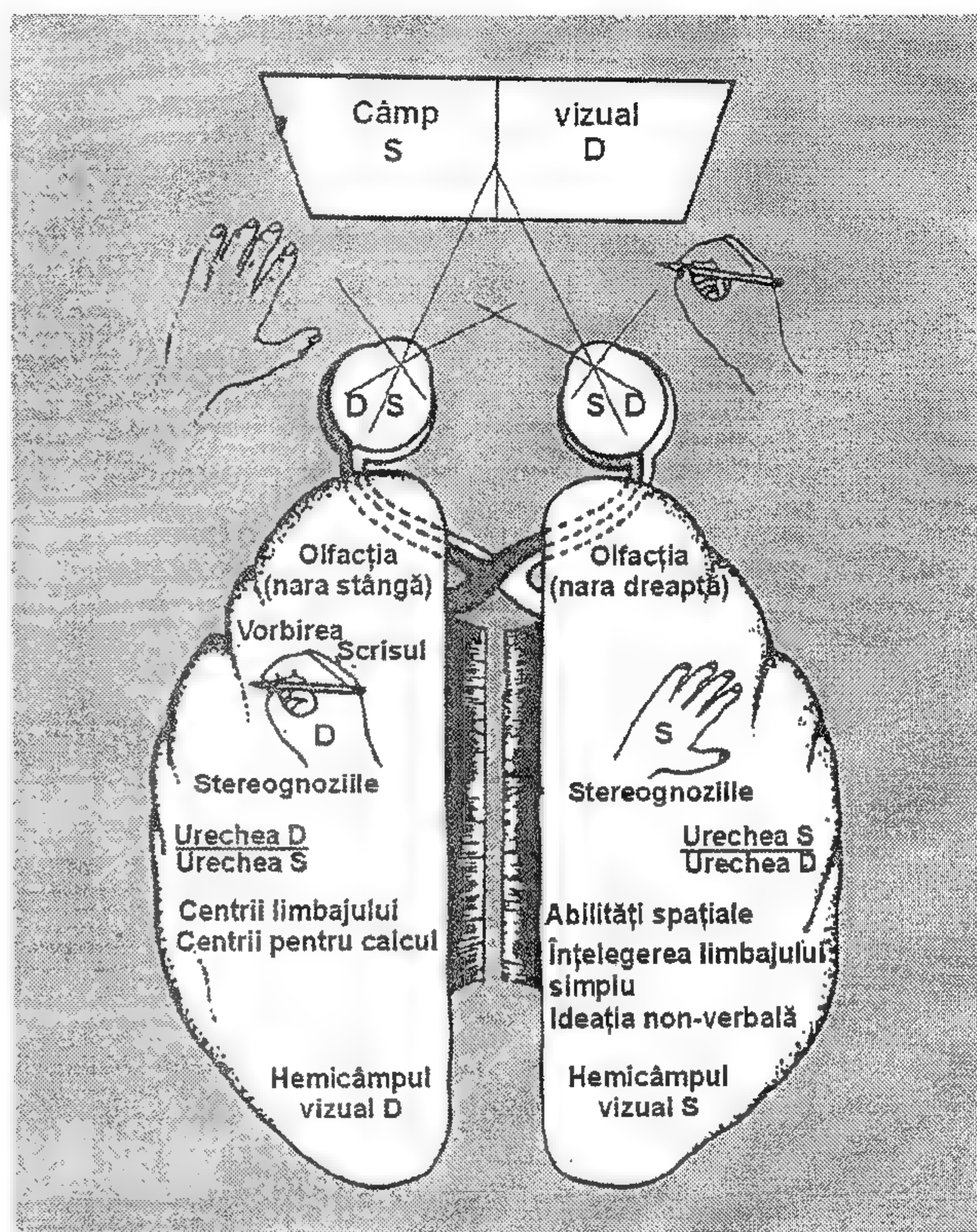


Fig. 3.1. Separarea chirurgicală a unor funcții: o combinație simplificată a cunoștințelor de neuroanatomie, de leziuni corticale și de testări postoperatorii (după Sperry, 1974). Lateralizarea funcțională emisferică prin separare chirurgicală. În *Neurosciences 3rd study program* (eds. F.O.Schmitt and F.G. Warden. MIT Press, Cambridge, Mass.).

### Afazia nonfluentă

În cea mai severă formă a sa, afazia nonfluentă constă în pierderea completă a limbajului și fonației. Aproape întotdeauna este însoțită de dificultăți în înțelegere, cu excepția înțelegerii limbajului simplu, și cu imposibilitatea totală de a citi sau de a scrie. Frecvent se asociază și apraxia buco-facială (tulburări de motilitate voluntară a limbii și palatului precum și a musculaturii feței, ca, de exemplu, la fluierat, râs sau suflat, deși toate aceste mișcări sunt normale dacă sunt executate automat); în faza acută pot exista și tulburări de deglutiție voluntară. După o perioadă de recuperare, pacientul poate emite sunete fonematice sau nearticulate ori poate dezvolta o perseverare fonematică ce poate fi ușor de recunoscut. Ultima posibilitate poate fi reprezentată și de un cuvânt, cel mai frecvent "da" sau "nu" și, uneori, de o frază.



Emisii asemănătoare sunt produse fără discriminare, ori de câte ori limbajul este necesar, neavând deci relevanță pentru interlocutor. Uneori limbajul în propoziții scurte poate apărea pentru o perioadă scurtă, mai ales în situații emoționale. Alteori, pacientul se poate exprima doar în mod automat, ca, de exemplu, prin înjurături.

Atunci când afazia este mai puțin severă, nonfluența limbajului provine din dificultate în pronunție, producție verbală încetinită, fraze scurte. Stilul este agramat, cu caracter telegrafic. Limbajul este redus la minimum prin omiterea cuvintelor auxiliare și relaționale, în special a prepozițiilor care îl îmbogățesc. Cu toate acestea, conținutul în informație este mai mare și semnificația este evidentă pentru ascultătorul atent, în ciuda ezitărilor și a tulburărilor de pronunție. Salutul și limbajul social cotidian se pot produce aproape normal. Calitatea scrisului este similară celei a limbajului vorbit.

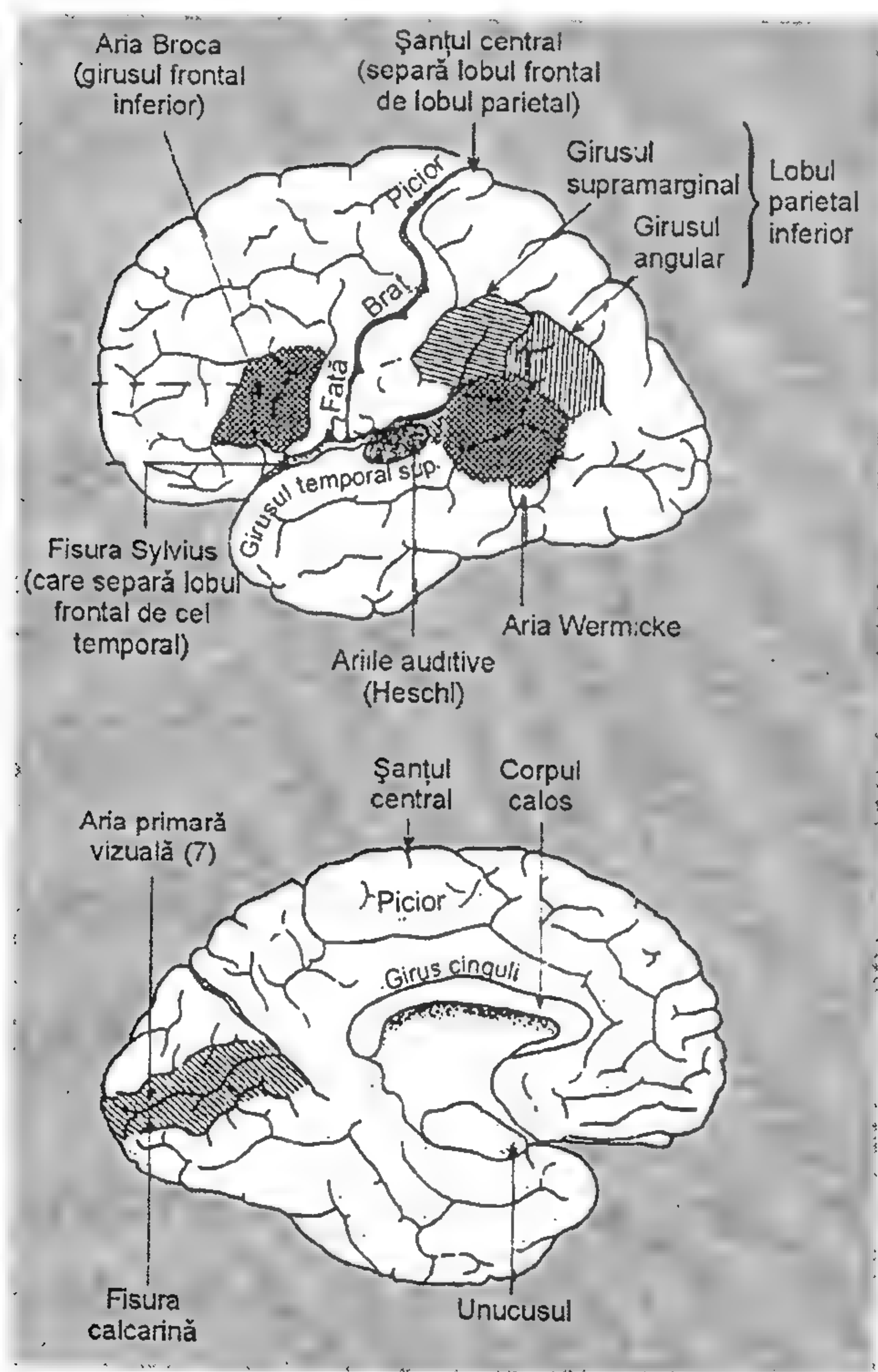


Fig. 3.2. Vedere laterală a emisferei cerebrale stângi (a) pentru a arăta ariile importante pentru funcțiile limbajului și aria motorie și vederea medială (b) pentru a arăta corpul calos și aria vizuală primară.

### Afazia fluentă

Aceasta este caracterizată prin limbaj spontan anormal sau chiar complet incomprehensibil și nu pentru că ar fi redus

cantitativ – în fapt rata producției verbale poate fi mai mare decât în mod normal – sau pentru că ar fi greu articulat, dar pentru că el cuprinde cuvinte greșite, inexistente sau distribuite într-o ordine necorespunzătoare, astfel încât semnificația lor se pierde. În mod obișnuit se însoțește de tulburări de înțelegere. Cuvintele greșite reprezintă parafazia și au fost descrise numeroase tipuri. Acestea includ:

- parafazia semantică: înlocuirea unui cuvânt cu unul apropiat ca semnificație (de exemplu: pisică-câine);
- parafazia fonemică: înlocuirea unui cuvânt cu unul apropiat ca sonoritate (de exemplu: masă-mapă);
- neologismul: înlocuirea cu un cuvânt inexistent (de exemplu: lingură-culelă).

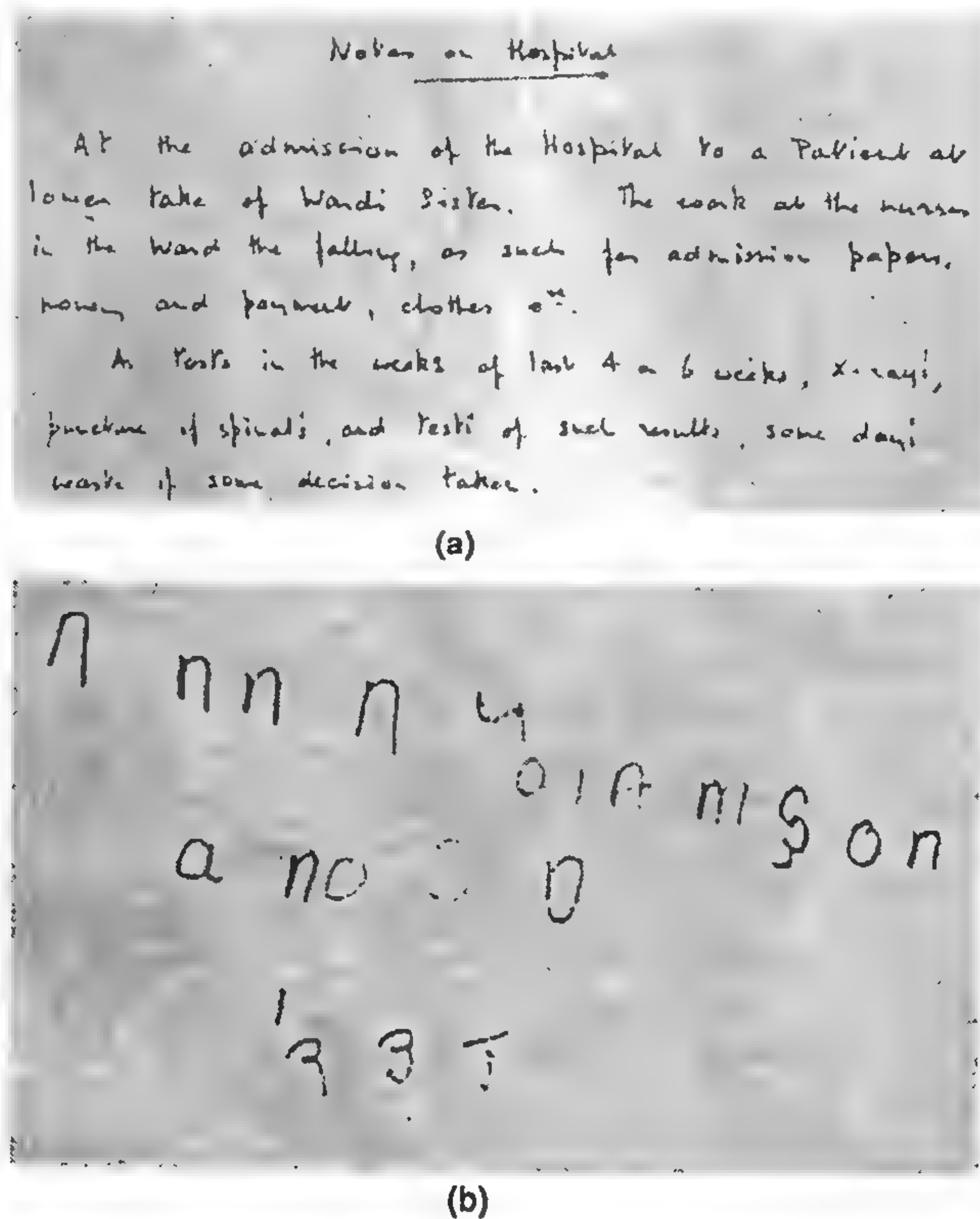


Fig. 3.3. Tulburări de scris (a). Scrisul spontan al unui pacient cu leziune de emisferă stângă având afazie fluentă și caligrafie păstrată (b). Încercările unui pacient nonafazic cu leziuni bilaterale posterioare de a scrie numele propriu, alfabetul, cifre, care ilustrează o agrafie apraxică severă.

În anumite clasificări, cuvinte ce conțin una sau câteva silabe nepotrivite sunt etichetate ca parafazie literală, în cazul în care cuvântul original mai poate fi recunoscut, iar termenul de neologism este rezervat cuvintelor care fie nu există, fie nu pot fi recunoscute. Cuvintele greșite pot reprezenta perseverări ale cuvintelor folosite anterior sau aleator, în sensul că nu au relație directă determinabilă cu celelalte cuvinte ale frazei sau propoziției. Jargonafazia reprezintă condiția în care anormaliile sunt prezente într-o asemenea măsură încât limbajul mai are foarte puțină semnificație, deși rata producției verbale, pronunția și prozodia (melodia limbajului) rămân normale. Discernământul lipsește, astfel încât pacientul cu jargonafazie poate fi greșit



diagnosticat ca fiind confuz sau ca având o psihoză acută. Examinarea atentă relevă frecvent, pe lângă afazie, o hemianopsie homonimă laterală dreaptă și/sau tulburări de sensibilitate în hemicorpul drept. Ecolalia reprezintă repetarea compulsivă a cuvintelor folosite de interlocutor fără o aparentă înțelegere a semnificației lor. Palilalia este repetarea unor cuvinte/silabe cu creșterea frecvenței de repetare. Ecolalia și palilalia sunt, de obicei, manifestări ale leziunilor cerebrale difuze ca boala Alzheimer sau encefalita.

## Denumirea obiectelor

Cei mai mulți afazici prezintă o tulburare în legătură cu denumirea obiectelor, deși o afazie ușoară poate crea dificultăți doar pentru denumirea obiectelor mai puțin obișnuite. Această anomie este uneori prima manifestare a afaziei. Are anumite caracteristici ce o disting de anomia datorată altor cauze ca, de exemplu, agnozia. Anomia afazică este, de obicei, independentă de modalitatea senzorială prin care obiectul de denumit este perceput. De aceea, o legătură de chei, de exemplu, va fi la fel de greu de denumit indiferent dacă ele sunt arătate pacientului, pipăite sau agitate în așa fel încât să poată fi auzite dar nu și atinse sau văzute. Prin contrast, anomia din agnozia vizuală se limitează la obiectele percepute vizual. Cu excepția cazurilor cele mai severe, toți afazicii pot descrie sau indica folosirea obiectelor pe care nu le pot denumi. Tot astfel, ei acceptă denumirea corectă când le este sugerată, respingând sugestiile incorecte și pot indica obiectul corect dintr-o înșiruire atunci când denumirea le este oferită. Când un afazic oferă o denumire incorectă, aceasta este cel mai frecvent una înrudită semantic (de exemplu: masă pentru scaun sau pălărie pentru haină) sau una legată fonemic (de exemplu: cană pentru casă, mapă pentru masă). Obiectele neobișnuite sunt mai greu de denumit decât cele uzuale.

## Înțelegerea limbajului

Scăderea posibilității de înțelegere a limbajului reprezintă un foarte important defect funcțional în afazii. Nu există dubii asupra faptului că dificultatea în înțelegere crește cu complexitatea lingvistică și cu creșterea lungimii frazelor. Ca și pentru expresia verbală, confuzia poate fi semantică, fonemică sau sintagmică. Analiza imediată a înțelegerii este dificilă și o greșeală frecventă este supraestimarea capacității afazicului de a înțelege ceea ce i se spune.

## Scrisul

Tulburarea de scris – agrafia – se poate datora unor cauze diverse ce includ afazia, apraxia și tulburările spațiale consecutive leziunii parietale (fig. 3.3). Ocazional, agrafia este izolată, dar această situație este rară. Scrisul afazicilor cuprinde, de obicei, aceleași anomalii lingvistice ca și limbajul. Există erori gramaticale, ale sintaxei, parafazie, litere sau cuvinte pot fi omise iar greșelile de ortografie sunt în mod special frecvente. Copierea este, de obicei, mai puțin afectată, scrierea după dictare este mai evident afectată, iar scrierea spontană cel mai mult. Leziunile de lob parietal, atât ale celui stâng cât și ale celui drept, produc modificări suplimentare nonafazice ale scrisului. Caligrafia este

slabă, rândurile pot fi oblice sau se pot intersecta, pot exista margini excesive sau slabă paginație, iar litere sau grupări de litere adecvate pot fragmenta cuvântul. Se întâlnește, frecvent, un număr excesiv de bucle mai ales pentru  $m, n$  și  $l$ . Aceste anomalii se pot datora și tulburărilor vizuo-spațiale. În leziunile de lob parietal drept, tulburarea de limbaj scris poate fi localizată în marginea dreaptă a paginii, stânga fiind neglijată.

## Cititul

Ca și pentru scriere, tulburările de citire sunt, de obicei, proporționale cu alte aspecte ale afaziei. Există ezitări, substituții de cuvinte, omisiuni și tulburări de înțelegere. Abilitatea de a citi cu voce tare este uneori mai bine păstrată decât abilitatea de a înțelege materialul, dar se poate întâlni și situația inversă. Ocazional, tulburarea de citit – alexia – este disproporționat mai severă decât defectul de înțelegere a limbajului și, rareori, există alexie severă fără alte manifestări de afazie (a se vedea secțiunea despre alexia pură).

## Tulburările cognitive nelegate de limbaj

Aceste tulburări pot influența considerabil abilitatea pacientului afazic de a progresa precum și de a beneficia de încercările terapeutice, astfel încât ele trebuie identificate ca atare.

## Examinarea pacientului afazic

Un istoric complet trebuie obținut de la pacient în măsura în care afazia o permite. Aceasta oferă o posibilitate excelentă de evaluare a limbajului spontan al pacientului, în special atunci când afazia este atât de ușoară încât nu poate fi decelată decât la examenul clinic și prin investigații afaziologice. Uneori, este esențială obținerea unui istoric de la rude sau persoane apropiate, în special în cazurile foarte ușoare.

Orice tulburare anterioară ca, de exemplu, balbismul sau dificultăți în învățarea scrisului sau cititului trebuie cunoscute. Bazele limbajului trebuie explorate. Care a fost limba maternă? Vorbește limbi străine? A fost un vorbitor fluent sau a prezentat întotdeauna ezitări? Putea citi fluent sau ezitant și laborios? Educația și profesia trebuie, de asemenea, cunoscute. O afazie ușoară poate invalida anumite persoane ca, de exemplu, avocații, pe câtă vreme în alte profesii pacientul poate lucra eficient în ciuda afaziei. Mâna folosită preferențial trebuie cunoscută, ținând cont de faptul că anumite persoane scriu cu dreapta dar o preferă pe cea stângă sau sunt ambidextri pentru alte activități. Trebuie amintită existența în familie a stângacilor. La cei stângaci, la ambidextri sau la cei cu numeroși stângaci în familie, relația dintre afazie și emisfera stângă nu este obligatorie.

O schemă de examinare este dată în tabelul 3.2. Mare parte din aceasta constă din căutarea anomaliilor descrise anterior. Gradul de înțelegere este în mod particular greu de apreciat direct la patul pacientului. Un anumit grad de apreciere se poate obține determinând capacitatea pacientului de a executa corect ordine de complexitate crescută. Astfel, prezentându-i-se mai multe obiecte, i se cere pacientului să execute un ordin anume ca, de exemplu: "închide cartea" (foarte simplu) sau "închide cartea, atinge cana și dă-mi nasturele" (mai complex). Cu acest gen de testare, erorile apar doar când afazia este moderată sau severă și chiar și atunci ele se pot datora unei apraxii sau unei tulburări de memorie. Pentru cazurile ușoare trebuie folosit un test standard ca testul Token. În acest test, eșantioane a două forme diferite (pătrat și cerc), două



dimensiuni diferite (mare și mic) și 5 culori diferite sunt așezate în fața pacientului cărui i se dă o serie de 36 de ordine de complexitate progresiv crescută ca, de exemplu, "atinge pătratul galben" (simplu) sau "ia cercul galben mare împreună cu pătratul negru mic" (complex). Performanța este afectată de o ușoară deteriorare intelectuală generalizată. Se obține un scor cantitativ (număr de răspunsuri corecte) și testul poate fi repetat după un interval de timp pentru a aprecia ameliorarea sau agravarea.

Clasificarea și localizarea sindroamelor afazice

Studiile de clasificare și localizare sunt strâns legate între ele prin aceea că tulburarea de limbaj (sindrom afazic) trebuie definită în mod precis dacă se urmărește corelarea ei cu o structură cerebrală bine precizată. În concordanță cu concepțiile actuale, ideea că leziunile cerebrale bine determinate dau naștere la forme pure de afazie nu se mai poate susține. Cu toate acestea, se acceptă faptul că sindromul afazic poate fi strâns legat de leziuni ale unor arii corticale relativ bine delimitate și ale conexiunilor acestora.

Actualmente, cea mai larg folosită clasificare a afaziilor este cea propusă de Geschwind (tabelul 3.3). El a clasificat tulburările de limbaj în două grupe principale: cele ce rezultă din leziuni aflate anterior de șanțul Rolandic (central) și cele provenite din leziuni aflate posterior de acesta. Fiecare din grupe este ulterior subdivizată în:

- afazii anterioare care sunt în mod caracteristic nonfluente (afazia Broca, afemia și afazia motorie transcorticală);
- afazii posterioare care sunt în mod caracteristic fluente (afazia Wernicke, afazia anomică, afazia senzorială transcorticală, afazia de conducție și surditatea verbală).

În plus, termenul de "afazie globală" este folosit pentru a descrie o tulburare severă a tuturor funcțiilor limbajului. Validitatea acestei clasificări bazate pe corelații clinico-anatomice a câștigat teren prin studii noi care au arătat o bună corelare între sediul leziunii vizualizate la CT cerebrală și tipul de afazie.

Afazii anterioare

Afazia Broca (motorie / expresivă)

Aceasta este cea mai comună formă de afazie cu excepția celei globale. În mod caracteristic, pacientul își pierde fluenta verbală prezentând dizartrie corticală și agramatism. Limbajul devine telegrafic și cuvintele de legătură ca articolele, prepozițiile și conjuncțiile lipsesc. Înțelegerea verbală a pacientului este adecvată, deși nu complet normală. Sediul leziunii este cel mai frecvent la piciorul celei de a treia circumvoluții frontale, dar implică în mod frecvent și lobul insulei, partea inferioară a ariei motorii și/sau structuri profunde ca nucleul caudat și capsula internă. Afazia poate fi însoțită de paralizie facială dreaptă sau hemiplegie, dar de obicei fără tulburări de câmp vizual.

Afemia

Este considerată a fi o formă rară de afazie. Constă în mutism sau dizartrie corticală. Poate exista și disprozodie care reprezintă o anomalie de ritm și intonație ce dă o nuanță "străină" limbajului. Pacientul nu face greșeli gramaticale sau ale altor aspecte ale limbajului, inclusiv ale scrisului și cititului. De obicei este greu de făcut diferența între afemie și afazia Broca pură. O cauză psihogenă trebuie luată în considerație atunci când există mutism fără alte caracteristici ale afaziei (de exemplu, fără tulburări de înțelegere, ale scrisului și cititului).

Tabelul 3.2. Examinarea pacientului afazic

Istoric: obținut complet, inclusiv de la familie/prieteni (esențial dacă afazia este pronunțată)
Limbajul spontan: de evaluat în conversație, dacă aceasta este posibilă; de menționat pronunția și ritmul, ezitățile și dificultățile în găsirea cuvintelor, substituirile, erorile gramaticale, parafazia și neologismele
Examinarea capacității pacientului de:
1. Denumire a obiectelor – se notează frecvența/natura erorilor (standard prezentarea este vizuală dar și auditivă sau tactilă dacă există posibilitatea de agnozie); se folosesc fotografii clare sau obiecte tridimensionale; se cere pacientului să indice la ce folosește obiectul prin cuvinte sau gesturi pentru a stabili dacă el este recunoscut
2. Enumerare a seriilor (de exemplu zilele săptămânii, lunile anului) înainte și înapoi – erorile tinzând să apară mai ales în seria inversă
3. Evocare a cuvintelor prin enunțarea a cât mai multe cuvinte cu anumite caracteristici (de exemplu care încep cu litera "c" sau nume de orașe) într-o unitate de timp, de exemplu 1 minut
4. Repetare a unor propoziții de complexitate variată
5. Scriere a numelui, a adresei și a unor propoziții spontane sau la dictare – de observat erorile de ortografie, omisiunea de cuvinte, caligrafia
6. Citire a unor pasaje în proză – de observat natura și frecvența erorilor; să execute un ordin scris ca, de exemplu, "închide ochii"
Înțelegere: se cere pacientului să arate obiecte denumite și să execute ordine (a se vedea textul)
Alte abilități cognitive ca, de exemplu, abilitățile vizuo-spațiale, praxia sau memoria trebuie să fie examinate cel puțin sumar
Examinarea obiectivă a altor aspecte ale tulburărilor neurologice (în special tulburări de câmp vizual, hemipareză și tulburări senzitive lateralizate) este foarte importantă deoarece afazia este frecvent asociată cu alte semne de leziune a emisferei stângi

Tabelul 3.3. Clasificarea Geschwind a sindroamelor afazice

Afazii anterioare (nonfluente)
Afazia Broca
Afemia
Afazia motorie transcorticală
Afazii posterioare (fluente)
Afazia Wernicke
Afazia anomică
Afazia senzorială transcorticală
Afazia de conducție
Surditatea verbală
Afazia globală
Tulburări legate strâns de afazie
Alexia pură
Agrafia pură
Alexia cu agrafie
Anomia culorilor
Acalculia

Afazia motorie transcorticală

Reprezintă o formă rară de afazie ce se aseamănă cu afazia Broca prin aceea că există o scădere evidentă a fluentei verbale, fără o tulburare gravă a înțelegerii. Diferă de afazia Broca prin aceea că repetiția verbală este mult mai puțin afectată. S-a presupus că provine din izolarea ariei Broca de restul lobului frontal.



## Afazii posterioare

### *Afazia Wernicke (senzorială / receptivă)*

Este caracterizată printr-o evidentă scădere a posibilității de înțelegere a limbajului. În mod obișnuit, pacientul are un limbaj fluent cu marcată logoree sau o vorbire rapidă cu numeroase parafazii. Pot apărea neologisme și jargonafazie. Cititul și scrisul sunt în mod obișnuit afectate. Leziunea se găsește de obicei în partea posterioară a girusului temporal superior. Afazia este în mod frecvent însoțită de hemianopsie dreaptă și tulburări somato-sensitive drepte, fără hemipareză.

### *Afazia nominală (amnestică / anomică)*

Principala caracteristică a acestei tulburări este imposibilitatea de a găsi denumirea corectă a obiectelor, culorilor, literelor și numerelor. Erorile de denumire sunt de trei mari categorii: circumlocuțiuni (exemplu: folosește "în ușa" în loc de "cheie"), erori fonemice și erori semantice. Limbajul spontan este fluent, deși există dificultăți frecvente în găsirea cuvintelor. Nu există tulburări de înțelegere. Cea mai frecventă localizare a leziunii este în regiunea girusului temporal postero-superior ce mărginește girusul angular a cărei implicare poate adăuga alte tulburări ca, de exemplu, ale scrisului și cititului. Tulburarea anomică poate proveni și din lezarea altor regiuni cerebrale și se admite în general că afazia nominală nu are valoare localizatorie certă.

### *Afazia senzorială transcorticală (izolarea ariei limbajului)*

În această tulburare, spre deosebire de afazia motorie transcorticală, există un deficit important de înțelegere atât a limbajului vorbit cât și a celui scris. Cu toate acestea, pacientul poate repeta fără dificultate cuvinte izolate și propoziții. Limbajul spontan are caracteristicile afaziei fluente și pacientul prezintă, frecvent, ecolalie evidentă. Nu poate denumi obiectele ce îi sunt arătate și nu poate scrie după dictare. Leziunea este de obicei localizată în zona posterioară a ariei temporo-parietale.

### *Afazia de conducție*

Se caracterizează printr-o dificultate frapantă în repetarea cuvintelor și a frazelor. Limbajul este de obicei fluent, deși evident marcat de existența a numeroase parafazii. Înțelegerea verbală este bună. Leziunile asociate afaziei de conducție implică regiunea perisylviană, incluzând fasciculul arcuat care face legătura dintre aria Wernicke și aria Broca.

### *Surditatea verbală pură*

Această tulburare rară se caracterizează prin inabilitatea de a înțelege limbajul vorbit sau de a-l repeta, deși nu există defecte auditive primare. Cu toate acestea, pacientul poate înțelege materialele scrise și este capabil să scrie. Leziunea cerebrală afectează aria auditivă primară din fiecare emisferă sau aria auditivă primară stângă împreună cu fibrele de legătură cu cea din dreapta.

## Afazia globală (centrală)

Multe afazii moderat-severe nu pot fi ușor încadrate în forma Broca sau Wernicke. Ele au tulburări expresive caracteristice afaziei Broca combinate cu tulburări de înțelegere din afazia Wernicke, fără disproporții între cele două. Când afazia este severă, limbajul se poate limita la sunete nearticulate sau pronunțări repetate. Există aproape întotdeauna o importantă tulburare de înțelegere și imposibilitatea de a citi sau de a scrie. Aceasta este situația caracteristică după infarctul în teritoriul irigat de artera cerebrală medie stângă, astfel încât există implicarea atât a ariei a cărei afectare duce la afazia Broca cât și a celei răspunzătoare de afazia Wernicke. Afazia este de obicei însoțită de hemiplegie dreaptă cu anestezie și frecvent cu hemianopsie homonimă. Prognosticul pentru recuperare este rezervat.

## Limbajul și nucleii subcorticali

În ultimii ani s-au adunat dovezi ce arată că leziuni ale structurilor subcorticale pot duce la afazie. Aceste dovezi provin în primul rând din analiza pacienților cu hemoragii subcorticale, din observarea tulburărilor de limbaj apărute consecutiv chirurgiei stereotaxice și din studiul electrostimulării diferiților nuclei subcorticali.

### Talamusul

Afazia consecutivă hemoragiei sau infarctului talamic pare a fi asemănătoare afaziei motorii transcorticale. Există o importantă lateralizare stângă, dar afazia apare doar într-un număr limitat de cazuri. O explicație ar fi aceea că afazia nu are legătură cu distrugerea unui anume nucleu, ci depinde de lezarea unui anumit grup nuclear, când acest fapt are loc, tulburarea poate fi de lungă durată. Informația provenită din observații făcute în timpul chirurgiei stereotaxice sugerează că lezarea nucleului ventrolateral stâng poate avea importanță în generarea unor tulburări atât receptiv cât și expresive. Tulburările expresive includ modificări ale fluentei, ezitări sau blocarea limbajului precum și elemente anomice.

### Ganglionii bazali

S-au raportat cazuri de afazie și după infarctul ganglionilor bazali din emisfera dominantă. Tiparul tulburărilor apărute după infarctul în nucleii caudat și/sau lenticular nu a fost încă stabilit, dar câteva cazuri au prezentat caracteristici ale afaziei Broca combinate cu trăsături ale afaziei transcorticale sau nominale. Chirurgia stereotaxică a globului palid poate fi urmată de o scădere a acurateții și complexității formulării și exprimării; poate exista totodată și o scădere a fluentei limbajului cu un anume grad de tulburare a cititului și înțelegerii.

## Tulburări corelate cu afazia

Un număr de tulburări, unele rare, sunt de obicei considerate ca fiind trăsături corespunzătoare lezării părții posterioare a emisferei stângi. Ele sunt corelate cu afazia atât datorită unui mecanism neuropsihic subzistent comun cât și unei strânse legături între substraturile lor anatomice.



### Alexia cu agrafie

Leziunea cerebrală corespunzătoare include girusul angular stâng. Alexia este severă, astfel încât doar câte un cuvânt ocazional poate fi citit și pacientul face numeroase greșeli în identificarea literelor izolate. Abilitatea de a citi numere și note muzicale este uneori păstrată. Identificarea literelor nu este facilitată de urmărirea lor cu degetul, ceea ce reprezintă o diferență între alexia cu agrafie și alexia pură. Citirea pe litere este îngreunată și pacientul are mari dificultăți în identificarea cuvintelor enunțate literă cu literă. Agrafia, de obicei, este asemănătoare alexiei, astfel încât, pacientul poate fi chiar incapabil de a scrie litere izolate atât spontan cât și la comandă. Copierea este mai puțin afectată, dar nu este normală.

### Alexia pură (cecitatea verbală pură)

Acest sindrom este considerat a se datora patologiei căii de legătură dintre cortexul vizual primar și girusul angular stâng, care este de primă importanță pentru citit, astfel încât se produce o deconectare a celor două structuri. Caracteristicile alexiei sunt aceleași ca în alexia cu agrafie, cu excepția faptului că literele pot fi în mod obișnuit recunoscute dacă sunt în relief și pipăite cu degetele (deci folosind informație somatosenzorială în locul celei vizuale); într-adevăr, folosind această metodă se pot recunoaște cuvinte întregi sau chiar fraze. Abilitatea de a citi numere sau note muzicale poate sau nu să fie păstrată. Enunțarea cuvintelor pe litere sau recunoașterea cuvintelor astfel enunțate este nemodificată. În mod similar, scrisul este normal, cu excepția acelor greșeli datorate inabilității pacientului de a citi ceea ce a scris. Mulți pacienți au și hemianopsie homonimă laterală dreaptă iar unii au și anomia culorilor. Dislexia de dezvoltare reprezintă acea condiție patologică în care abilitatea de a citi este mult întârziată în comparație cu alte aspecte ale dezvoltării intelectuale. Este descoperită în mod obișnuit în copilărie sau în adolescența timpurie. Unii copii cu retard pentru citit au și retard mental, unii au deficiențe vizuale și auditive încă nedepistate, unii au suferințe cerebrale, unii au tulburări emoționale, iar alții nu au motivația necesară învățării sau au fost greșit educați. O mică proporție (mai mulți băieți decât fete) au dislexie de dezvoltare idiopatică, pentru care nu se poate identifica nici o cauză. Aceștia au un coeficient de inteligență ridicat sau normal, în ciuda inabilității de a citi și, chiar dacă abilitatea de a citi devine adecvată cu vârsta, ei pot prezenta în continuare dificultăți în pronunție.

### Anomia culorilor

Aceasta reprezintă o tulburare bizară în care pacienții nu denumesc corect culorile și fac greșeli în a arăta culoarea indicată, deși potrivesc normal culorile și au o vedere colorată normală dovedită cu planșele pseudoizocromatice Ishihara. Ocazional, prezintă și agnozie vizuală, dar acalculia este prezentă în mod obișnuit.

Sindromul de alexie pură și/sau anomia culorilor se datorează în mod obișnuit ocluziei arterei cerebrale posterioare stângi ce produce infarctarea lobului occipital stâng și a spleniumului corpului calos. Ea poate fi indusă uneori de un gliom al spleniumului ce se întinde către lobul occipital stâng, caz în care se însoțește și de amnezie severă.

### Agrafia pură (motorie)

Agrafia, mai mult sau mai puțin contaminată de alte caracteristici ale afaziei, a fost prezentată ca o manifestare a leziunii regiunii parasagitale a lobului parietal stâng. După lezarea girusului supramarginal stâng, poate apărea agrafie ca parte a sindromului Gerstmann. A fost prezentată și ca o consecință a leziunii părții posterioare a girusului mijlociu (al doilea) frontal stâng, imediat anterior de reprezentarea corticală motorie a mâinii drepte.

### Sindromul Gerstmann

Aceasta constă în agnozie digitală, dezorientare dreapta/stânga, agrafie și acalculie. În agnozia digitală, pacienții nu își pot denumi propriile degete sau pe cele ale altor persoane. Nu este obligatorie existența unei dizabilități motorii a mâinii. În cazurile ușoare nu sunt incluse policele și degetul mic. Cazurile severe nu numai că implică toate degetele unei mâini și ambele degete mari, dar fac ca pacientul să nu mai poată denumi sau identifica degetele de la picioare sau alte părți ale corpului. Această tulburare este în mod aproape invariabil bilaterală și se datorează leziunii emisferei stângi ce include și girusul supramarginal. Dezorientarea dreapta/stânga se aplică părților corporale (ale pacientului sau ale altor persoane) în mai mare măsură decât pentru obiectele aflate în spațiul extracorporal. Semnificația patologică a sindromului Gerstmann nu este clară pentru că trăsăturile sale pot fi găsite în combinații multiple, cu sau fără alte tulburări ca, de exemplu, apraxie constructivă, afazie sau alexie. Se poate afirma că sindromul izolat sau complet este rar întâlnit.

### Acalculia

Scăderea abilității de a face calcule se poate datora unor cauze multiple. Este un semn comun și precoce de scădere a memoriei, ca în demență, pentru că uitarea rezultatelor intermediare interferează cu calculul. La rândul ei, afazia poate interfera cu abilitatea de a calcula pentru că pacientul nu înțelege exact ceea ce i se cere sau nu poate exprima rezultatele calculului. Acalculia asimbolică este o tulburare de calcul datorată inabilității de a aprecia semnificația semnelor digitale sau a altor simboluri folosite în aritmetică (ca, de exemplu,  $\times$  sau  $+$ ). Această formă de acalculie este strâns legată de afazie, dar poate exista și în absența oricărei manifestări a acesteia. Anaritmia este o tulburare primară a abilității de a calcula, deși semnificația semnelor și a simbolurilor este înțeleasă. Anaritmia și acalculia asimbolică apar în mod obișnuit în leziunea cortexului extrastriat al lobului occipital stâng. Acalculia spațială poate proveni din leziunea oricărui lob parietal și produce dificultăți în special pentru calculele scrise. Această tulburare este secundară imposibilității de a organiza componentele spațiale implicate în calcul. Anumite cifre sau coloane sunt ignorate sau sunt poziționate incorect, iar direcțiile verticale și orizontale pot fi interschimbate cu inevitabilă confuzie.

### Apraxia

Este definită ca fiind acea condiție în care există un grad important de modificare a mișcărilor active segmentare, ce nu poate fi atribuită scăderii de forță musculară, tulburărilor de coordonare sau tulburărilor senzitive și nici nu poate fi atribuită unei afazii senzitive. Mișcări învățate sunt executate incorect. S-a



descrie un număr relativ mare de apraxii. Aici se vor lua în discuție doar apraxia ideatorie, cea ideomotorie și cea constructivă. Apraxia bucofacială a fost menționată la capitolul afaziilor, iar apraxia de îmbrăcare va fi menționată la capitolul tulburărilor de percepție corporală.

### Apraxia ideomotorie

Apraxia ideomotorie este un defect de mimare a acțiunilor, de a imita cum pot fi folosite o unealtă sau un obiect și de a face gesturi simbolice. Performanța este îmbunătățită atunci când chiar se folosește o unealtă sau un obiect real pentru a-i demonstra modul de folosire, dar chiar și atunci secvența mișcărilor și orientarea spațială pot fi anormale. Astfel, pacientul poate avea mari greutăți, de exemplu, în a demonstra acțiunea de rămas bun, în a mima acțiunea de a tăia cu foarfeca, sau în a executa acțiunea secvențială de împăturire a unei bucăți de hârtie, de a o pune într-un plic, de a lipi plicul și de a-l timbra. Tulburarea se datorează aproape în exclusivitate patologiei de emisferă stângă posterioară, iar mulți dintre pacienții apraxici sunt și afazici. Apraxia se poate limita la membrele stângi dacă sunt lezate fibrele transcaloase ce merg către emisfera dreaptă. Heilman a sugerat că această tulburare apare atunci când patologia cerebrală distruge enramele motorii sau când întrerupe căile dintre localizarea acestor enrame și cortexul motor ce controlează membrul afectat. El a mai sugerat că enramele motorii sunt localizate exclusiv în emisfera stângă la unele persoane și bilateral la altele (dar foarte rar, dacă nu chiar niciodată, în mod exclusiv în emisfera dreaptă la dreptaci). Aceasta poate explica de ce apraxia nu apare la fel de frecvent ca afazia în cazurile de leziuni ale emisferei stângi, chiar dacă apare rar la dreptaci cu leziune în emisfera dreaptă.

### Apraxia ideatorie

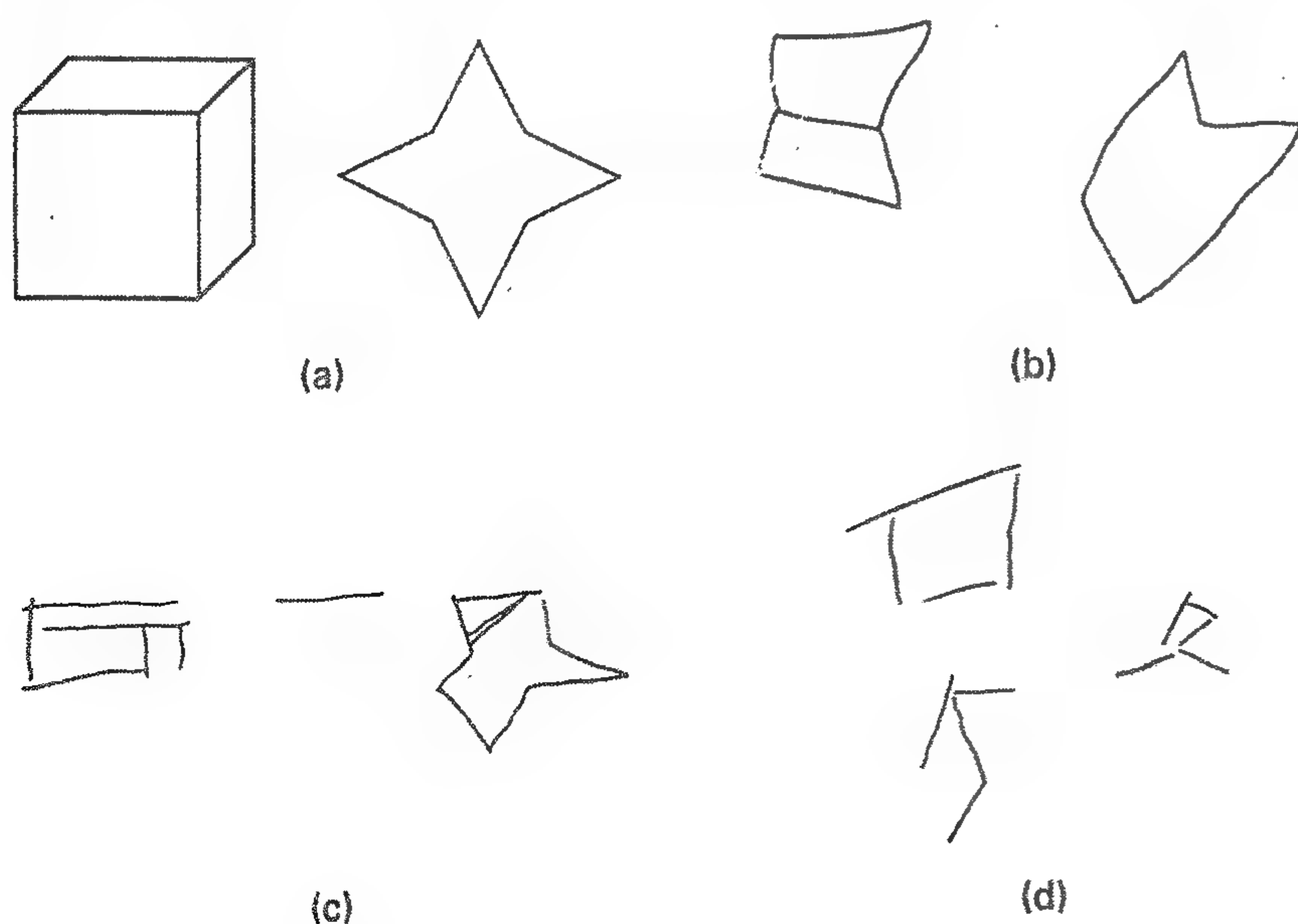
Apraxia ideatorie este mai severă prin aceea că folosirea obiectelor sau uneltelor este accentuat tulburată, dar probabil că ea nu diferă calitativ de apraxia ideomotorie. Mulți dintre pacienții

considerați a avea apraxie ideatorie au și o deteriorare intelectuală generalizată.

### Apraxia constructivă

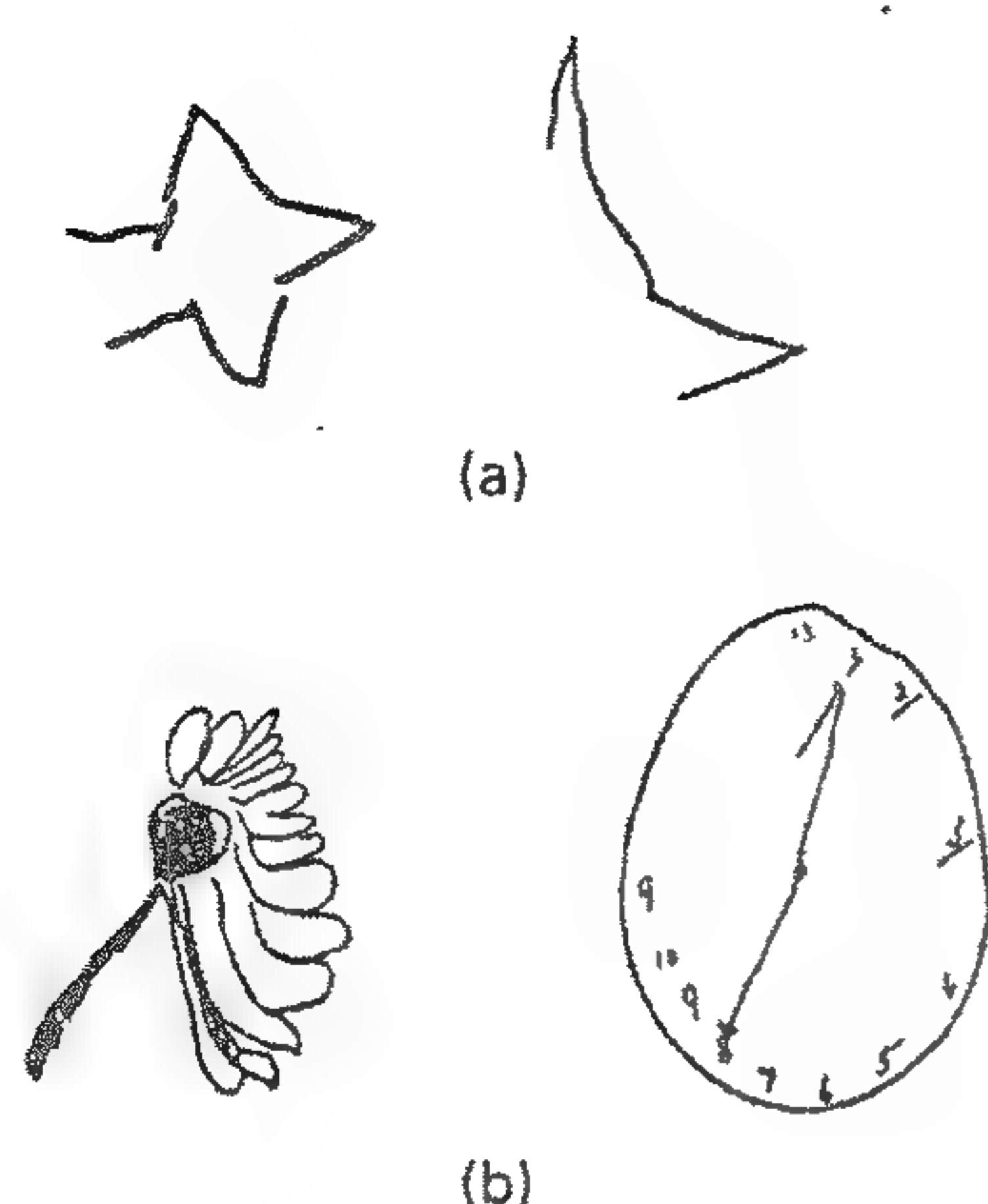
Apraxia constructivă se manifestă în acțiunea de a construi, aranja și desena. Există dificultăți în asamblarea părților pentru a forma un întreg atunci când este implicată o componentă spațială. Pacienții se pot plânge de simptomele apraxiei constructive. Aceștia nu mai sunt capabili de a îndeplini acțiuni ca asamblarea unui dispozitiv casnic, mici reparații uzuale sau de a așeza masa. Cel mai frecvent, tulburarea este demonstrată numai prin examenul clinic. Desenatul spontan și prin copiere este tulburat (fig. 3.4). Pacienții sunt incapabili de a copia desene simple folosind bețișoare. Desenul are tendința de a fi mai mic decât modelul și poate fi înghesuit în colțul unei pagini. Liniile sunt unduite, nu se unesc și se pot suprapune modelului. Există tendința de a face oblice liniile orizontale sau verticale. O dimensiune a obiectului poate fi mărită, și părți mari pot fi omise, mai ales la pacienții cu lezare de emisferă dreaptă care își ignoră partea stângă (neglijarea hemispațiului stâng - vezi mai jos și fig. 3.5). Există o lipsă generală a perspectivei și apare, de asemenea, inversarea în oglindă. Încercarea de a copia aranjamente cu bețișoare duce la modificări asemănătoare iar examinarea neuropsihologică a desenului și a asamblării obiectelor testate cu ajutorul scalei Wechsler sunt modificate.

Spre deosebire de apraxia ideomotorie, apraxia constructivă poate proveni din leziuni atât ale emisferei drepte cât și ale celei stângi. Leziunea emisferei drepte este, de obicei, situată la joncțiunea parieto-temporo-occipitală și poate provoca, de asemenea, neglijarea vizuo-spațială în hemicâmpul stâng, o tendință de a ignora partea stângă a corpului și, uneori, apraxie de îmbrăcare. Leziunea localizată în emisfera stângă are tendința de a fi mai difuz distribuită în partea posterioară a emisferei. Au existat multe încercări de a demonstra că apraxia constructivă prin leziune dreaptă se datorează în mod principal unui defect vizuo-spațial și că cea din stânga este, în primul rând o tulburare de execuție, apropiată apraxiei ideomotorii. Cu toate acestea, această diferență nu a fost încă stabilită.



**Fig. 3.4.** Tulburări ale desenului. Încercările a trei pacienți de a copia după model (a) un cub și o stea: (b) cu leziuni bilaterale posterioare, având apraxie severă pentru scris, ideomotorie și constructivă; (c) cu demență de tip Alzheimer în fază precocă, având apraxie constructivă, celelalte praxii fiind bine conservate; (d) cu atrofie parietală dreaptă focală, având apraxie constructivă severă și tulburări vizuospațiale.





**Fig. 3.5.** Neglijare (ignorare) unilaterală. Exemple de desene ale unor pacienți cu patologie de emisferă dreaptă și neglijare vizuo-spațială stângă: *a* - copii ale unor stele cu cinci colțuri ; *b* - desen liber după o floare și după cadranul unui ceas.

## Tulburări ale percepției vizuale, spațiale și ale schemei corporale

Aceste tulburări se datorează lezării cortexului de la nivelul ariei de joncțiune parieto-temporo-occipitală a emisferei drepte sau bilaterale și doar foarte rar prin lezarea unilaterală a emisferei stângi (agnozie digitală și dezorientare dreapta-stânga, ca părți ale sindromului Gerstmann).

### Tulburări ale percepției vizuo-spațiale și ale explorării spațiului

Importanța "dominanței" emisferei drepte în controlul comportamentului legat de percepția vizuo-spațială și al explorării spațiului se aseamănă cu cea a emisferei stângi în relație cu limbajul. Vederea este un simț bine dezvoltat al omului, simț care este mult folosit în explorarea spațiului înconjurător și nu este surprinzător că tulburările spațiale sunt îndeaproape corelate cu tulburările vizuale, mai ales ale controlului mișcărilor globilor oculari și ale atenției.

#### Neglijarea vizuo-spațială unilaterală

Ea este o ignorare sau o imposibilitate de a lua în seamă o jumătate a spațiului exterior, aproape în mod constant cea stângă. Pacienții au tendința de coliziune cu obiecte situate în stânga și au o marcată preferință de a coti către dreapta și nu către stânga astfel încât se pot rătăci pe drumul dintre un loc către altul. Ei au tendința de a neglija partea stângă atunci când copiază sau fac desene libere (fig. 3.5), deși partea dreaptă poate fi desenată foarte bine. Scrisul poate fi înghesuit către dreapta, partea stângă a paginii rămânând nescrisă. Ei pot avea mari dificultăți în a citi, deoarece neglijează partea stângă a rândurilor sau a cuvintelor. Tulburarea este asociată, de obicei, cu hemianopsie stângă și cu

tulburări de sensibilitate în hemicorpul stâng. Nici unul dintre aceste deficite nu poate fi răspunzător în întregime de neglijarea unilaterală și mulți pacienți care au una din aceste tulburări sau pe amândouă nu au și neglijarea hemispațiului. Pacienții pot fi conștienți de tulburare, dar incapabili de a o corecta. Lezarea lobului parietal inferior drept pare a reprezenta substratul anatomic cel mai obișnuit. O tulburare de atenție în partea stângă, ce poate merge până la neglijarea spațiului, a fost, de asemenea, descrisă la pacienți cu patologie limitată la lobul frontal drept. Atunci când apare neglijare spațială dreaptă, asociată unei leziuni parietale stângi, aceasta este numai într-o formă ușoară și se recuperează rapid. Neglijarea poate să apară și în vizualizarea ambientală. De exemplu, când o piață este descrisă cum este văzută dintr-un unghi, clădirile din partea stângă pot fi omise; aceleași clădiri sunt incluse în descrierea imaginii dintr-un unghi opus, atunci când ele vor fi deci în partea dreaptă.

Nu toți pacienții cu neglijare spațială prezintă toate simptomele și poate că neglijarea spațială ar trebui supusă unei clasificări gnoseologice asemănătoare cu cea folosită pentru afazii.

### Apraxia privirii

Aceasta este o inabilitate de a fixa ochii în direcția unui obiect care apare în câmpul vizual, în absența paralizilor de oculomotricitate, atât mișcărilor globilor oculari cât și reflexele oculocefalogire fiind normale. Apraxia privirii este, de obicei, asociată cu leziuni biparietale, și cei mai mulți pacienți au dezorientare vizuală.

### Dezorientarea vizuală

Așa cum a fost descrisă de Holmes, dezorientarea vizuală este o inabilitate de orientare către și de localizare a obiectelor în spațiu, folosindu-se numai văzul, deși acuitatea vizuală și câmpul vizual sunt nemodificate. Ea este, de obicei, asociată cu apraxia privirii și lezarea ambilor lobi parietali. Aprecierea distanțelor, lungimii și a dimensiunilor este greșită. Tatonările prin pipăit și imposibilitatea bolnavilor de a fixa un obiect dau impresia că sunt orbi, dar ei pot recunoaște corect obiectele și pot indica în mod corect sursa sunetului.

### Sindromul Balint

Acesta constă într-o combinație de apraxie a privirii și dezorientare vizuală cu simultanagnozie, situație în care atenția vizuală este limitată numai la un singur stimul dintr-o ambianță complexă. Pacienții cu sindrom Balint au o inabilitate vizuală severă, astfel încât ei pot fi considerați aproape orbi. Leziunea corespunde, de obicei, unui infarct biparietal secundar unei ischemii în teritoriul vertebro-bazilar sau în teritoriul de frontieră între circulația vertebro-bazilară și carotidiană.

### Memoria topografică redusă sau dezorientarea topografică

Aceasta se datorează, de obicei, leziunii cerebrale bilaterale, care nu poate fi restrânsă la cortexul parietal. Pacienții au incapacitatea de a-și aminti sau de a descrie trasee ce le pot fi foarte familiare. De exemplu, ei se pot rătăci în propriile lor case sau în sate unde și-au petrecut întreaga existență. Tulburarea este asociată, de obicei, cu alte trăsături ale modificărilor cognitive, dar ocazional pot exista în mod izolat, situație care se datorează unei leziuni restrânse la cortexul parietal posterior și occipital drept. O



astfel de leziune unilaterală poate provoca tulburări ușoare ale relațiilor topografice, ducând, de exemplu, la imposibilitatea bolnavului de a se orienta corect după o hartă, dar cu păstrarea abilității de a găsi și de a descrie trasee. În anumite cazuri, imposibilitatea de a găsi trasee este parte dintr-o tulburare agnostică, astfel încât pacientul nu mai recunoaște aspectele caracteristice ale peisajului și nu le mai poate folosi pentru a se ghida. Aceasta se asociază, de obicei, cu prosopagnozia.

### Tulburări ale percepției vizuale

Studii de laborator sugerează că pacienții cu leziune de emisferă dreaptă posterioară au mai multe dificultăți cu discriminarea vizuală complexă decât cei cu leziuni similare ale emisferei stângi. Cu toate acestea, majoritatea pacienților cu tulburări de percepție vizuală identificabilă clinic au fie leziuni focale în ambele emisfere fie leziuni difuze.

#### Agnozia vizuală

Agnozia vizuală este imposibilitatea de a identifica obiectele numai prin văz, deși acuitatea vizuală și funcția corticală există, iar pacientul este capabil de a recunoaște obiectele în cauză prin alte modalități senzoriale ca pipăitul sau auzul. Imposibilitatea recunoașterii constă într-o anomie care poate fi luată drept afazie. Cu toate acestea, caracteristicile imposibilității de denumire în agnozia vizuală sunt diferite de cele din afazie. Anomia se limitează la obiectele prezentate vizual, erorile sunt în mod frecvent mai degrabă bizare decât confuzii semantice sau fonetice, așa cum se întâmplă în afazie, iar modul de folosire a obiectelor nu poate fi descris prin cuvinte sau mimat. Mai mult, pacientul greșește în mod frecvent în a indica obiectul numit. În viața de zi cu zi, tulburarea de recunoaștere din agnozia vizuală duce la comportament anormal, ca, de exemplu, de a pune în ceai gem în loc de zahăr.

Această descriere a agnoziei vizuale corespunde agnoziei vizuale "aperceptive" – o imposibilitate de a percepe obiectele sau de a le recunoaște, ce se restrânge la percepția vizuală. Ea este diferită de afazia optică, care este o tulburare anomică tipică, dar care se limitează la imposibilitatea de a denumi obiectele prezentate vizual, cu păstrarea posibilității de a le recunoaște. Afazia optică se datorează unei patologii localizate în partea posterioară a emisferei stângi și tinde a fi asociată cu hemianopsie omonimă dreaptă, alexie și anomia culorilor.

Tulburările de percepție vizuală detectabile prin metode de laborator se asociază cu patologia focală a emisferei drepte, posterior. Cu toate acestea, majoritatea pacienților cu agnozie vizuală au fie patologie de emisferă stângă posterioară cu hemianopsie homonimă dreaptă și alte semne ale unui sindrom de deconectare posterioară (alexie cu anomia culorilor), fie patologie bilaterală. S-a descris, de asemenea, o agnozie vizuală "asociativă". În acest caz, tulburarea depășește imposibilitatea recunoașterii obiectelor la prezentarea vizuală, până la o stare în care există o pierdere a recunoașterii sau a semnificației obiectelor, asemănătoare unei tulburări a memoriei semantice (a se vedea mai jos).

#### Prosopagnozia

Prosopagnozia reprezintă imposibilitatea de a recunoaște persoane după fizionomia acestora sau după fotografii. Această tulburare este rară. Ea poate fi atât de severă, încât chiar rudele sau persoanele apropiate nu pot fi recunoscute până când nu

vorbesc sau până când un anumit obiect de îmbrăcăminte al acestora nu este văzut. Tulburarea poate fi foarte invalidantă. La mulți pacienți cu prosopagnozie leziunea este localizată, mai mult sau mai puțin simetric, în lobul temporal posterior și în lobul parietal inferior al ambelor emisfere, mai ales ventromedial și, de obicei, este posibil de demonstrat hemianopsia homonimă bilaterală. Cu toate acestea, există dovezi importante că emisfera dreaptă are un rol major în procesarea informațiilor despre fizionomie și prin intermediul RMN și al tomografiei cu emisie de pozitroni a devenit clar că prosopagnozia poate fi asociată cu o patologie limitată la regiunea occipito-temporală dreaptă (nu și stângă).

### Tulburări ale percepției corporale

Tulburările percepției corporale, cu excepția sindromului Gerstmann, afectează predominant membrele stângi, așa după cum neglijarea vizuo-spațială este un fenomen predominant stâng.

#### Hemiasomatognozia

Aceasta este o pierdere a aprecierii unei părți a corpului, de obicei partea stângă, ce provine din tulburări de funcționare ale lobului parietal contralateral. Pacienții se pot plânge în mod spontan că o parte a corpului sau un membru nu mai este perceput ca fiind la locul lui sau că le-ar aparține. Acest simptom este de obicei de durată scurtă și se datorează epilepsiei, migrenei sau unui atac ischemic tranzitor. Atunci când există o leziune permanentă aceasta este de obicei situată în regiunea parieto-temporo-occipitală dreaptă.

#### Neglijarea

Neglijarea unei părți a corpului este o tulburare mai puțin tranzitorie. În forma sa cea mai completă, apare ca o aproape totală nerecunoaștere și, ocazional, chiar ca o totală negare a existenței unei părți a corpului. Afectează aproape invariabil partea stângă și se datorează unei leziuni extinse a emisferei drepte cu confuzie supraadăugată. Această tulburare este, de obicei, asociată cu hemiplegie. Poate exista anozognozie, care reprezintă negarea paraliziei ce afectează membrul afectat. Pacienții pot fi convinși că își pot mișca normal membrele paralizate și par chiar a crede că și pot demonstra acest lucru. Lipsa de apreciere este un factor ce face ca recuperarea unor pacienți cu hemiplegie stângă să fie foarte dificilă. Pierderea somatosenzitivă severă, hemianopsia, apraxia constructivă și de îmbrăcare și neglijarea vizuo-spațială unilaterală sunt frecvent asociate cu neglijare somatică unilaterală și anozognozie.

#### Apraxia de îmbrăcare

Aceasta este o tulburare severă și bizară a abilității bolnavului de a se îmbrăca. Cel mai frecvent apare în leziuni parietale drepte. Mulți pacienți au și apraxie constructivă, neglijare vizuală spațială stângă și hemiasomatognozie stângă. Pacienții au mari dificultăți în a potrivi obiectele de îmbrăcăminte la propriile părți corporale. Nu este numai o dezorientare dreapta/stângă și față/spate. Există și o mare nesiguranță în a aprecia unde și cu ce se potrivește articolul de îmbrăcăminte: de exemplu, pacientul poate încerca să tragă mânecile cămășii pe membrele inferioare sau să tragă pantalonii peste cap.



## Leziuni de lob frontal

Leziunea de lob frontal produce în mod clasic o combinație de schimbare a personalității cu deteriorare intelectuală. Cu toate acestea, nu este neobișnuit ca leziuni extinse să fie prezente în lipsa unor semne sau simptome decelabile și acesta este motivul pentru care tumori frontale ce cresc lent pot rămâne mute până când ating dimensiuni considerabile. Tulburări ale dispoziției și caracterului includ euforia, impulsivitatea și revolta cu aparent scăzută anxietate și fără preocupare pentru consecințele propriilor acțiuni. Astfel de dezinhibiții pot să apară fără nici o altă dovadă a unor tulburări cognitive. Pacientul poate fi pe deplin conștient de propria dezinhibiție și cu toate acestea nu este capabil să și-o controleze. Prin contrast, tulburarea de personalitate poate induce un status asemănător depresiei, cu scăderea inițiativei și a spontaneității.

Deteriorarea cognitivă este dificil de caracterizat, în special paraclinic. Pare a exista o abilitate scăzută pentru gândirea abstractă și pentru planificarea comportamentului, luând în considerare experiențe trecute și consecințe viitoare. Perseverarea, de mai multe tipuri, este frecventă. Pacienții pot fi foarte distrați și în imposibilitate de a se concentra sau de a-și păstra atenția asupra unei probleme mai mult timp. Aceasta produce o interferență aparentă cu memoria. Cu toate acestea, leziunea frontală nu produce amnezic în sensul strict, exceptând probabil leziunea de cortex cingulat bilateral. Pacienții cu meningioame frontale mari pot fi dezorientați, hipokinetici și apatici; ei au de obicei și o presiune intracraniană crescută pe lângă leziunea care se extinde mult dincolo de lobii frontali. Leziunea restrânsă la ariile prefrontale ale emisferei stângi poate produce ceva asemănător unei afazii ușoare fără defect de pronunție sau parafazie. Este aparentă o pierdere a spontaneității limbajului fără dificultăți în alegerea cuvintelor potrivite și fără tulburări de înțelegere și poate include o marcată dificultate în "fluență" măsurată, de exemplu, prin abilitatea de a găsi cuvinte ce încep cu anumite litere.

## Amnezia

Memoria nu este o funcție unitară și au fost recunoscute mai multe categorii. O clasificare utilă pentru scopuri clinice este dată în tabelul 3.4.

Sisteme bine definite ale memoriei depozitează informația care poate fi accesată în mod conștient și care include o componentă majoră a bazei de cunoaștere a individului; materialul poate fi verbalizat și discutat. Sistemul pe termen scurt reține material pentru perioade de timp de ordinul secundelor sau, cel mult, al câtorva minute; de exemplu, acest sistem reține un număr de telefon din momentul în care a fost găsit în repertoriu până în momentul în care a fost format și poate fi apoi uitat. Sistemul pe termen lung reține pentru perioade variabile până la restul vieții. Este bine de împărțit sistemul de lungă durată în memorie semantică și în memorie episodică. Prin memoria semantică se înțelege memorarea, de exemplu, a obiectelor, locurilor, cuvintelor, conceptelor etc. Memoria episodică este memoria evenimentelor, inclusiv a celor autobiografice. În mod evident, memoria episodică și cea semantică trebuie să fie legate îndeaproape. Cu toate că psihologii împart memoria în cea de lungă și de scurtă durată, pentru scopuri practice este necesară identificarea unei categorii intermediare pentru acea memorie ce durează ore sau zile și care are mare importanță în viața de zi cu zi, dar care nu mai este apoi utilă și în mod intuitiv nu mai este reținută pe termen lung.

Memoria implicită este depozitul de informații care permite ca activitățile să fie duse la îndeplinire mai mult sau mai puțin

automat fără o participare conștientă activă și fără ca persoana să fie în mod necesar capabilă de a explica cum a procedat. Sistemul memoriei implicite include acele informații care determină răspunsurile reflex condiționate și care permit executarea unor acte motorii complexe ca, de exemplu, plimbarea cu bicicleta. Este posibil într-o oarecare măsură să se descrie modul în care s-a executat o astfel de acțiune motorie complexă și să fie supuse unei analize conștiente, dar este aproape imposibil ca acestea să fie exhaustive.

Aceste sisteme ale memoriei depind de funcționarea corespunzătoare a mai multor structuri corticale și tulburarea de memorie de un tip sau altul este o trăsătură comună a multor boli cerebrale. Structurile mediale ale lobului temporal – reprezentând hipocampusul, amigdala, girusul parahipocampic și cortexul entorinal (fig. 3.6) – împreună cu fornixul, corpii mamilari, talamusul, în special nucleul dorsomedial și girusul cingulat, contribuie la un circuit neuronal (circuitul lui Papez) care este de importanță majoră în formarea unor noi achiziții semantice și episodice, deși depozitele se află probabil în alte părți ale neocortexului. Lezarea oricărei părți a acestui circuit produce o tulburare de memorie anterogradă, de exemplu, imposibilitatea formării de noi achiziții începând din momentul instalării procesului patologic. Poate produce, de asemenea, o tulburare de memorie retrogradă manifestată prin imposibilitatea de a accede la date de memorie stocate, amintirile recente fiind mai susceptibile de a fi pierdute decât cele achiziționate mai demult. Acesta este un motiv de a presupune că leziuni ale talamusului (inclusiv corpii mamilari), așa cum se întâmplă în sindromul Korsakoff, produc o perioadă mai lungă de tulburare retrogradă decât leziunea lobului temporal medial apărută după encefalita cu virus herpetic. O pierdere progresivă și inițial selectivă a memoriei poate apărea în numeroase boli cerebrale degenerative, inclusiv bolile Alzheimer și Pick. Studiarea pacienților cu aceste boli a dus la concluzia că cel puțin anumite depozite sunt localizate în neocortexul lobului temporal. Nu este clar dacă pierderea memoriei semantice este asociată cu pierderea memoriei episodice.

Leziunile bilaterale ale oricărei părți din circuitul Papez provoacă un sindrom amnezic sever. În această situație, tulburarea de memorie anterogradă este atât de importantă încât noile achiziții pot fi ținute minte doar pentru câteva secunde, cel mult câteva minute, și atunci numai dacă nu se distrage atenția (memoria pe termen scurt este păstrată). Dincolo de acest scurt moment, noul material nu mai poate fi învățat, nici evenimentele nu mai pot fi rememorate, cu excepția că noi acțiuni motorii și perceptuale mai pot fi învățate (memoria implicită) fără ca cel cu amnezic să-și mai poată aminti propria expunere la acea acțiune. De exemplu, pacientul nu își amintește că a văzut o persoană care a părăsit încăperea în urmă cu 2–3 minute. Există de obicei și amnezic retrogradă asociată, dar alte aspecte ale cunoașterii sunt păstrate. Cauzele comune ale amneziei severe sunt prezentate în tabelul 3.5.

Patologia ce implică circuitul Papez și/sau neocortexul lobului temporal dintr-o parte a creierului tinde să producă o tulburare mai ales a memoriei verbale dacă leziunea este în stânga și o tulburare nonverbală dacă leziunea este în dreapta. Un deficit al memoriei verbale face ca pacientul să aibă dificultăți în a-și aminti ceea ce i s-a spus sau ceea ce a citit; el uită mesaje, nume și conținutul unei conversații, iar cititul încetează a mai fi o plăcere pentru că nu-și mai poate aminti mai mult de câteva rânduri dintr-un paragraf. Această tulburare este în mod particular asociată cu lezarea hipocampusului stâng și poate reprezenta caracteristica unei tumori de lob temporal stâng. Tulburarea de memorie nonverbală datorită lezării lobului temporal medial drept este mult mai subtilă. Frecvent, simptomele sunt minime, dar defectul apare paraclinic, ca o dificultate în a-și aminti materialul care nu poate fi cu ușurință verbalizat, ca, de exemplu, localizarea spațială sau trăsăturile feței.



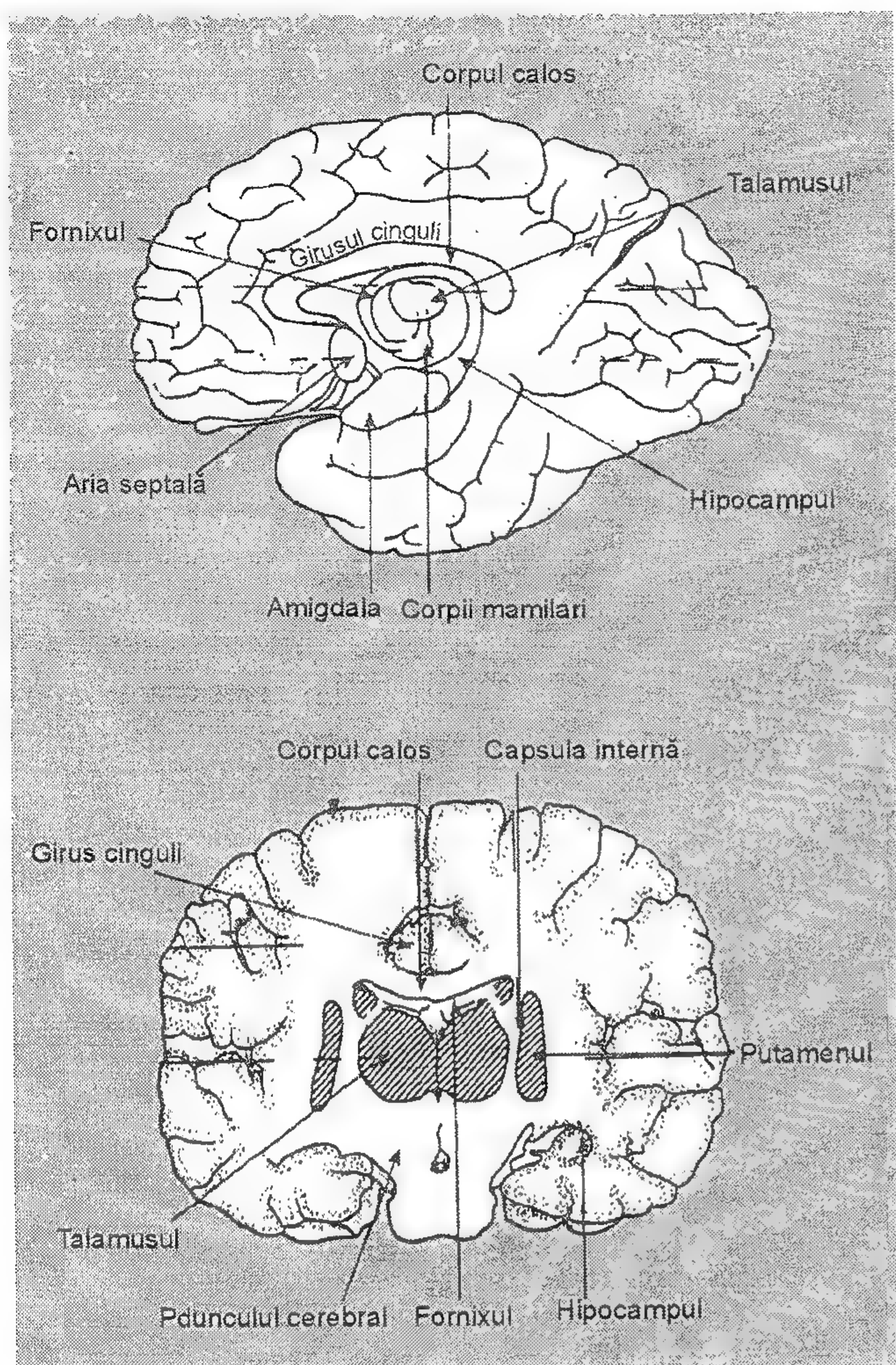


Fig. 3.6. Vedere medială a emisferei cerebrale (a) și o secțiune coronală (b) care arată structurile cerebrale importante pentru memorie.

Tabelul 3.4. Categoriile de memorie

Explicită (declarativă)
Pe termen scurt (operațională)
Intermediară
Pe termen lung
Episodică
Semantică
Implicită (procedurală)
Îndemânare motorie și perceptuală
Condiționare clasică

### Amnezia traumatică

Amnezia este frecventă după traumatisme craniene care sunt suficient de severe încât să provoace pierdere de conștiență. Durata amneziei posttraumatice (adică perioada de tulburare severă a memoriei anterograde) reprezintă perioada dintre producerea traumatismului și redobândirea unei memorii "normale" continue. Ea include o perioadă de pierdere a conștienței și perioada următoare de confuzie; poate de asemenea include o perioadă ulterioară în care comportamentul pare a fi normal, dar care nu

poate fi reamintită în detaliu, ulterior. Durata amneziei posttraumatice este unul dintre cele mai fidele indicii ale gravității traumatismului cranian. Atunci când durează mai mult de 24 de ore, traumatismul este considerat ca fiind sever și poate exista lezare cerebrală permanentă. Durata amneziei retrograde este intervalul dintre traumatism și ultima amintire clară dinaintea acestuia. În mod caracteristic, acest interval se restrânge încet, devenind tot mai scurt pe măsură ce timpul scurs de la traumatism crește. Procesul de restrângere poate dura câteva luni, dar în cele mai multe cazuri pacientul păstrează doar o amnezie retrogradă finală de doar câteva secunde și este mai mare doar la cei cu leziuni foarte grave. În mod ocazional, amnezia retrogradă conține o "insulă" de memorie pentru evenimentele imediat anterioare lezării. În mod asemănător, amnezia posttraumatică conține intervale care sunt reținute parțial.

Tabelul 3.5. Cauzele amneziei severe

Alcoolul (psihoza Korsakoff) și alte cauze de deficit de tiamină (inclusiv hrana necorespunzătoare, vărsăturile din sarcină, cancerul de stomac) ce duc la pierdere de celule în nucleii talamici dorsomediali și în corpii mamilari
Leziunea bilaterală temporală medială ce include encefalita cu herpes simplex și alte encefalite limbice (inclusiv carcinomatoza non-metastatică), pierdere neuronală secundară anoxiei/ hipoglicemiei/ convulsiilor severe, chirurgicală
Degenerative: bolile Alzheimer și Pick pot prezenta tulburări foarte grave de memorie cu deteriorare generală minoră
Vasculare: infarctul talamic bilateral, infarctul hipocampic secundar ischemiei în teritoriul arterei cerebrale posterioare, infarctul bilateral al cortexului cingulat secundar rupturii de anevrism de arteră comunicantă anterioară
Patologia învecinată ventricolului III: tumori (în special chisturile coloidale), meningitele cronice (în special cea TBC), neurosarcoidoza

### Amnezia globală tranzitorie

Reprezintă o situație de amnezie care durează câteva ore, dar care uneori poate dura mai puțin, timp în care pacientul se comportă ca având amnezie severă. Noile achiziții mnezice nu pot fi expuse și, ca într-o amnezie severă, materialul nou poate fi reținut doar pentru câteva secunde sau cel mult minute, cu condiția să nu i se distragă atenția. Atacul este urmat în mod obișnuit de o aparent completă revenire a funcției mnezice, cu excepția faptului că evenimentele care au avut loc în intervalul de timp respectiv nu pot fi reproduse (examinarea la 2-3 săptămâni după atac poate evidenția un deficit ușor de memorie verbală sau nonverbală, dar aceasta persistă numai ocazional mai mult de 6 luni). La instalarea atacului există amnezie retrogradă care poate acoperi o perioadă de câțiva ani; acest interval se restrânge în timpul atacului și este descris ca fiind scurt imediat înaintea vindecării, dar după rezoluția completă a atacului poate exista o pierdere permanentă ce acoperă un interval de aproximativ două ore dinaintea atacului. Pacientul este pe deplin conștient pe toată durata și poate duce la îndeplinire acțiuni complexe ca, de exemplu, a șofa pe distanțe lungi în mod normal. De obicei, par a fi ușor confuși și agitați, repetând frecvent aceeași întrebare. Cei mai mulți pacienți nu au și alte semne neurologice, dar uneori există semne sugestive pentru o ischemie în teritoriul vertebrobazilar. Aceste atacuri tranzitorii de amnezie globală trebuie diferențiate de automatismele din epilepsia temporală și de amnezia psihogenă; un fenomen aproape identic este uneori descris ca o parte a unei crize migrenoase.



## Bibliografie

- Hodges, J.R. (1994). *Cognitive assessment for clinicians*. Oxford University Press.
- Kapur, N. (1988). *Memory disorders in clinical practice*. Butterworth, London.
- McCarthy, R.A. and Warrington, E.K. (1990). *Cognitive neuropsychology: a clinical introduction*. Academic Press, San Diego, CA.
- Swash, M. and Oxbury, J. (ed.) (1991). *Clinical neurology*, vol.1. pp. 10-59, 71-81. Churchill Livingstone, Edinburgh.

## 3.2. Sisteme motorii și senzitive, mezencefalul și trunchiul cerebral

W. B. MATTHEWS

(Traducere: Ioana Crețescu)

### Sistemul motor

#### Neuronul motor periferic

Unitatea motorie constă într-un număr de fibre musculare, mergând de la 100 pentru mușchii faciali până la 2000 pentru cvadriceps, care sunt inervate de o singură fibră motorie *alfa* rapidă. Acestea au originea în celulele mari din coarnele anterioare ale substanței cenușii ale măduvei spinării și nucleii motori somatici ai nervilor cranieni și sunt cunoscute sub denumirea de neuroni motori periferici. Pierderea funcției celulelor cornului anterior sau întreruperea axonilor lor provoacă scăderea de forță sau paralizia mușchilor pe care îi inervează, cu pierderea reflexelor miotatice, dovedită prin hipotonie și pierderea reflexelor osteotendinoase și, dacă paralizia persistă, cu amiotrofie prin pierdere de țesut excitabil. Extinderea și severitatea acestor semne variază cu distribuția, viteza de instalare și cu durata leziunii neuronale. Distrugerea acută a celulelor cornului anterior provoacă paralizia mușchilor inervați în întregime de segmentul interesat, dar mulți mușchi primesc fibre motorii de la mai multe segmente. Reducerea progresivă a numărului de celule din cornul anterior și a axonilor lor nu produce la început scădere de forță sau amiotrofie, deoarece axonii ce supraviețuiesc "înmuguresc" și inervează fibrele musculare lipsite de inervația proprie. Unitatea motorie gigantă ce rezultă este instabilă și poate descărca spontan, realizând o fasciculație: o contracție scurtă, neregulată a unei părți dintr-un mușchi, vizibilă clinic. Aceasta este diferită de fibrilație, care reprezintă o contracție spontană a unei singure fibre musculare ce poate apărea în mușchiul denervat, dar care poate fi decelată numai electromiografic. Pentru nervul periferic, blocul de conducere reversibil este o modalitate frecventă ce determină paralizie temporară, fără fibrilație sau atrofie.

## Neuronul motor central

Calea motorie descendentă principală provine din neuronii girusului precentral. Mișcările piciorului sunt controlate de neuronii de pe fața medială a emisferelor, iar pe fața laterală de sus în jos se află ariile pentru membrul inferior, trunchi, braț, mână, fața și limbă, deși nu există o demarcare rigidă a acestor centri. Axonii descendenți converg în piciorul posterior al capsulei interne și ocupă apoi treimea mijlocie a pedunculului cerebral. În punte fibrele sunt mai dispersate și ele se concentrează din nou la nivelul piramidei (de la care provine și numele de tract piramidal) de pe fața anterioară a bulbului. Cele mai multe fibre se încrucișează la capătul distal al bulbului și coboară prin coloanele laterale ale măduvei spinării. Numai o mică parte a fibrelor corticospinale fac sinapsă direct pe neuronii motori periferici, cele mai multe terminându-se pe interneuroni.

O leziune acută și completă a tractului corticospinal provoacă paralizie flască cu pierdere de reflexe osteotendinoase. O dată cu trecerea timpului sau printr-o leziune parțială ori progresivă, consecința caracteristică este deficitul spastic sau paralizia spastică. Scăderea forței este însoțită de o creștere a activității reflexe osteotendinoase. La membrul superior, scăderea de forță este de obicei mai evidentă la musculatura distală, dar mișcările în articulația șoldului pot fi afectate chiar atunci când nu se găsește nici o altă modificare de forță la membrul inferior. Pierderea mișcărilor fine, mai ales ale degetelor, este de obicei mai evidentă decât scăderea de forță. Pentru multe mișcări complexe, ca mersul, secvența precisă și normală a contracției și relaxării mușchilor antagoniști se pierde.

Rezistența crescută la mișcările pasive este mai evidentă la mușchii flexori ai brațului și la mușchii extensori ai membrului inferior. În mod frecvent această rezistență este "în lamă de briceag", adică cedează brusc prin întinderea tendoanelor. Reflexele osteotendinoase sunt exagerate și contracția reflexă este observată și în alți mușchi decât cei examinați. La membrul inferior, reflexul rotulian și cel ahilian pot fi exagerate până la nivel de clonus, când menținerea întinderii tendonului produce răspunsuri repetitive neexhaustive. Aceste semne sunt consecința eliberării activității reflexe medulare de sub efectele inhibitorii ale tractului corticospinal.

Reflexele plantare normale constau în flexia tuturor degetelor la excitarea viguroasă a marginii laterale plantare. În reflexul de extensie, sau semnul Babinski, halucele face dorsiflexia și celelalte degete se răsfrî în evantai. Acest răspuns este găsit în mod constant atunci când există leziune de neuron motor central, dar este mult mai puțin folositor în cazurile dubitabile, în care este consemnat ca echivoc. Semnul lui Hoffmann, obținut prin flexia și eliberarea bruscă a falangei distale a mediusului, constă în flexia reflexă a tuturor degetelor. El indică doar o creștere a activității reflexe și nu este specific leziunii de neuron motor central.

O caracteristică bizară a leziunilor de neuron motor central reprezintă pierderea anumitor reflexe cutanate. Reflexele abdominale superficiale, obținute prin excitarea pielii în fiecare cadran, sunt cele mai bine cunoscute, deși variabile, în special după vârsta medie, dar pierderea lor unilaterală reprezintă în mod ocazional un semn valoros.

Spasticitatea membrului inferior în extensie contribuie la un sprijin efectiv la mers. În bolile progresive spinale apare, cu toate acestea, o creștere a tonusului musculaturii flexoare. Spasmul mușchilor, frecvent dureros, duce la flexie permanentă a șoldului și genunchiului, la disconfort postural, nemaiputând fi folosit nici un reziduu de forță.



În teritoriul nervilor cranieni, o leziune de neuron motor central provoacă, de obicei, disfagie și dizartrie numai pentru câteva zile. Leziunile bilaterale provoacă semne permanente cu mișcări lente ale limbii și, uneori, un reflex mandibular exagerat provocat de percuția obrazului cu gura pe jumătate deschisă. Această situație este cunoscută ca paralizie pseudobulbară pentru a o distinge de paralizia bulbară dată de suferința neuronului motor periferic. Este frecvent însoțită de spasticitate ușoară a membrelor, echilibru nesigur și o mare labilitate emoțională.

Paralizia facială de tip neuron motor central diferă prin mai multe aspecte de cea nucleară sau periferică. Musculatura părții superioare a feței este parțial sau complet cruțată, din cauza unui control cortical bilateral. Mișcările emoționale pot fi afectate când mișcările voluntare sunt virtual nemodificate.

## Simptome

Pacientul se plânge de scădere de forță iar atrofia provenind din leziuni de neuron motor periferic este de obicei greu de interpretat, deși distribuția acestora trebuie determinată cu precizie. Slăbirea centurii pelviene poate duce la instabilitate. Acuza inițială în leziunea de neuron motor central poate fi pierderea abilității de folosire mai degrabă decât scăderea de forță. Dacă spasticitatea este marcată, degetele de la picioare, fixate în flexie, pot împiedica mersul după cum pot exista căderi bruște prin scăderea tonusului extensor. În toate formele de scădere a forței musculare, bolnavul poate acuza (înșelător pentru medic) senzația de amorțeală, ceea ce reflectă dificultatea distincției subiective între pierderea senzației și pierderea forței musculare, familiară însă pentru oricine a suferit o anestezie dentară.

## Alte sisteme implicate

Conceptul de neuron motor central și periferic este o aproximație clinică folosită care a rezistat testului timpului, dar care aduce puține detalii despre complexitatea inițierii și controlului mișcărilor voluntare și automate. Fibrele fuzimotorii mici provenind din substanța cenușie a măduvei nu sunt direct implicate în mișcare dar reglează sensibilitatea fusurilor musculare. Sincronizarea și precizia tuturor formelor de mișcare este controlată mai ales prin *input*-ul provenit de la aceste organe senzitive complexe. Mișcarea este profund influențată atât de cerebel cât și de sistemul motor extrapiramidal. Consecințele bolilor acestor structuri pot fi recunoscute, dar modalitățile prin care ele își exercită controlul rămân încă obscure.

## Sistemul senzitiv

Aferențele provenind de la piele, mușchi, tendoane și articulații iau naștere din terminații adaptate specific pentru a răspunde la stimuli corespunzători, precum și dintr-o rețea nespecifică de terminații nervoase cutanate. În context clinic, anatomia căilor senzitive este de maximă relevanță.

Fibrele aferente de la membre sunt formate de o ramură a axonilor neuronilor din ganglionii rădăcinii posterioare; cealaltă ramură axonală intră în măduva spinării. Nervii cranieni somatici senzitivi sunt organizați în mod asemănător cu ganglioni echivalenți în nervii V și IX. Fibrele rădăcinii posterioare a nervului spinal intră în măduvă unde, multe dintre ele, aparent

răspunzătoare de activitatea reflexă formează sinapse cu interneuronii sau cu celulele cornului anterior. Calea aferentă principală se împarte în: I) axonii răspunzători în principal de simțul postural și cu unele aspecte ale simțului tactil și, probabil, cu simțul vibrator, trec în cordoanele posterioare de aceeași parte a măduvei spinării către nucleii coloanelor dorsale din bulb de la care pleacă axoni senzitivi secundari care se încrucișează și acced în lemniscul medial către talamus; II) fibrele răspunzătoare pentru durere și senzația termică fac sinapsă în coarnele posterioare și axonii căii secundare urcă pe aceeași parte câteva segmente, înainte de a se încrucișa în centrul măduvei și de a trece în cordoanele laterale ca fascicule spinotalamice. Calea senzitivă se continuă către girusul postcentral și către o arie largă din partea posterioară a emisferelor cerebrale. Multe fibre aferente conduc informații care nu se conștientizează dar care au legătură cu activitatea reflexă sau cu calea aferentă către cerebel.

Fibrele aferente ale nervului trigemen fac sinapsă în nucleul din punte dar și în nucleul descendent care se extinde către măduva cervicală. Axonii secundari încrucișează linia mediană și acced cu tracturile spinale în talamus.

Pierderea de sensibilitate prin întreruperea unui nerv periferic sau a unei rădăcini posterioare afectează toate modurile de sensibilitate. Cu toate acestea, secționarea unei singure rădăcini posterioare poate să nu ducă la pierderea de sensibilitate decelabilă, datorită supleerii de la rădăcinile învecinate. În mod asemănător, aria de pierdere a sensibilității provenită dintr-o leziune periferică de nerv va fi mult mai restrânsă decât distribuția întreagă a nervului. În cadrul sistemului nervos central, separarea tracturilor senzitive în măduva spinării atrage o pierdere selectivă a diferitelor moduri de sensibilitate. Durerea și simțul termic vor fi scăzute când este lezat tractul spinotalamic, în timp ce lezarea coloanelor posterioare atrage pierderea simțului postural. Simțul tactil este distribuit ambelor căi, cel implicat în atingere (gâdilă) trecând prin fasciculele spinotalamice. Sensibilitatea vibratorie, atât de importantă pentru neurolog, se crede a fi condusă prin cordoanele posterioare, dar este atât de frecvent scăzută izolat încât există loc pentru îndoieli.

Leziunile cortexului parietal pot duce la pierderea tuturor formelor de sensibilitate, inclusiv a durerii, dar uneori există pierdere severă a sensibilității discriminative cu păstrarea aprecierii modalităților simple.

## Simptome

Acuzele datorate tulburărilor sistemului senzitiv sunt în mod frecvent dificil de interpretat. Pierderea senzațiilor tactile poate fi destul de evidentă, bolnavii acuzând că nu mai simt solul cu piciorul sau nu mai apreciază temperatura apei la baie, dar alte simptome senzitive sunt mai greu de atribuit unui anumit mod de sensibilitate, și distincția dintre simptome pozitive și negative este, de asemenea, dificilă. Obișnuitele parestezii, "furnicături", pot rezulta aparent din leziuni ale căilor senzitive aflate la orice nivel. Acuza că membrul afectat este prea mare sau că "nu îmi aparține", de obicei, dar nu întotdeauna, indică pierderea simțului postural, iar când mâna este cea implicată, atunci senzația este de "inutilitate". Senzația de a avea un bandaj strâns în jurul piciorului este acuza obișnuită a pacienților cu leziuni ale cordoanelor posterioare medulare.

Pierderea sensibilității proprioceptive duce la ataxie senzitivă. Dificultatea în menținerea ortostațiunii este mult mărită dacă este pierdută și informația provenită prin văz, ceea ce la



examinare determină apariția semnelor Romberg, ce constă în cădere la statul în picioare cu picioarele lipite și cu ochii închiși, și cu imposibilitatea bolnavului de a se plimba afară după căderea întinericului.

Durerea poate proveni din boli ale sistemului nervos periferic și, mai rar, ale sistemului nervos central. Compresia unui nerv periferic sau, în particular, a unei rădăcini dorsale, poate provoca parestezii și durere în teritoriul de distribuție a fibrelor senzitive. Durerea cu caracter ciudat, sâcâitor, de arsură poate proveni din leziuni ale tractului spinotalamic din măduva spinării și trunchiul cerebral, iar durerea asemănătoare, și chiar mai persistentă, cu disestezie, sau modificarea neplăcută a senzației tactile la stimulare, provine din leziuni talamice. Durerea din leziunile corticale este de obicei episodică și este un simptom al epilepsiei focale senzitive.

## Leziuni subcorticale: capsula internă, mezencefalul și trunchiul cerebral

### Capsula internă

În capsula internă fibrele motorii descendente sunt condensate într-un spațiu mic, imediat anterior spațiului îngust similar al fibrelor ascendente. Leziuni relativ mici în această zonă pot provoca hemiplegie severă a membrilor de partea opusă, iar gradul de pierdere a sensibilității depinde de extinderea leziunii.

### Mezencefalul

Printre aglomerările de tracturi și nuclee ai mezencefalului, cele care pot fi cel mai ușor identificabile și care contribuie la simptomatologia leziunilor din această zonă sunt tracturile descendente corticospinale și corticobulbare, nucleele nervilor cranieni III și IV, substanța reticulată și, oarecum speculativ, nucleul roșu. Pedunculii cerebeloși superiori din proximitate pot fi de asemenea implicați. Un număr de sindroame au căpătat eponime care ajută la exprimare concisă.

Sindromul Weber este o paralizie de nerv III cu hemiplegie contralaterală și rezultă din leziunea pedunculului cerebral ce cuprinde nervul III la ieșirea din creier. Sindromul Benedikt este o paralizie de nerv III cu mișcări involuntare ale membrilor opuse și este considerat a fi rezultatul unei leziuni de nucleu roșu.

Un semn caracteristic de implicare a mezencefalului superior este sindromul Parinaud, care, în forma sa completă, constă în paralizia privirii de verticalitate și a convergenței. În forma vestigială, pierderea privirii de verticalitate este caracteristică unei creșteri a presiunii intracraniene cu deplasarea în jos a mezencefalului.

Leziunile substanței reticulate sunt considerate a fi responsabile de tulburări ale stării de conștiență și, de asemenea, de mutismul akinetic în care pacienții nu execută nici o mișcare voluntară cu excepția mișcărilor globilor oculari.

### Puntea și bulbul

Puntea și bulbul conțin nucleele nervilor cranieni V și XII, conexiuni cerebeloase importante și căi motorii, senzitive și autonome. Localizarea precisă a leziunilor este uneori posibilă prin

studierea îndeaproape a semnelor clinice și prin cunoașterea profundă a anatomiei, dar procesele patologice nu afectează întotdeauna zone bine delimitate ce apar în diagramele didactice. Leziuni bilaterale, asimetrice și discontinue pot produce semne foarte variabile.

Sindromul lateral bulbar al lui Wallenberg este relativ obișnuit, el include disfagie și dizartrie (nucleele IX și X), vărsături și sughiț (nucleul ambiguu) și vertijă (nucleele vestibulare) împreună cu ataxia cerebeloasă a membrilor de partea leziunii (peduncul cerebelos inferior), sindromul Horner ipsilateral (fibre autonome descendente), pierderea sensibilității termalgice a feței de partea leziunii (nucleul nervului V) și a membrilor de partea opusă (lemniscul lateral). Nu există scădere de forță musculară dacă tracturile piramidale nu sunt atinse.

Sindromul medial bulbar este rar și constă în scăderea de forță musculară cu pierderea sensibilității posturale a membrilor de partea opusă leziunii (tractul piramidal și lemniscul medial) și paralizie ipsilaterală a limbii (nucleul nervului XII).

Leziunile laterale din punte dau naștere la implicare ipsilaterală de nervi cranieni cu paralizie sau pierdere de sensibilitate de partea opusă, ca în sindromul Millard-Gubler cu paralizie de nerv VI și VII și cu hemiplegie contralaterală. În sindromul Foville se adaugă paralizia privirii conjugate de partea leziunii. O leziune acută a punții, plasată central, duce la o comă cu pupile miotice, punctiforme.

Anumite semne ale patologiei de trunchi cerebral pot apărea izolate sau împreună, ca dovezi ale unor boli extinse. O oftalmoplegie internucleară, în forma sa obișnuită, constă în imposibilitatea adducției ochiului în privirea conjugată către una sau ambele părți, dar cu păstrarea convergenței, ceea ce indică faptul că dreptul intern nu este afectat dar nu poate acționa simultan cu dreptul extern contralateral. Aceasta provine dintr-o leziune a fasciculului longitudinal medial ce leagă nucleele nervilor III și VI.

Situația neobișnuită a miocloniilor palatine este asociată degenerării nucleului dentat ipsilateral din cerebel și a olivei bulbare inferioare contralaterale. Vălul palatin se contractă aproape ritmic, o dată sau de două ori pe secundă, uneori cu un clic perceptibil.

Sindromul „locked-in” rezultă din întreruperea fibrelor descendente și ascendente lungi din trunchiul cerebral. Cum nu sunt posibile nici vorbirea nici mișcările membrilor, ar fi de presupus că starea de conștiență este abolită, dar nu este așa, și astfel de pacienți învață să comunice folosind mișcări ale globilor oculari. Acest sindrom diferă de mutismul akinetic unde, deși mișcările globilor oculari sunt posibile, nu este posibilă comunicarea prin intermediul acestora.

## Bibliografie

- Bickerstaff, E.R. and Spillane, J.A. (1989). *Neurological examination in clinical practice* (5th edn). Blackwell Scientific Publication, Oxford.
- Brodal, A. (1981). *Neurological anatomy in relation to clinical medicine*. (3rd edn.) Oxford University Press, London.
- Currier, R.D. (1969). *Syndromes of the medulla oblongata*. În: *Handbook of clinical neurology*, (ed. P.J. Vinken and G.W. Bruyn), vol. 2. North Holland, Amsterdam.
- Loeb, C. and Meyer, J.S. (1969). *Pontine syndromes*. În: *Handbook of clinical neurology*. (ed. P.J. Vinken and G.Z. Bruyn), vol. 2. North Holland, Amsterdam.



### 3.3. Structurile subcorticeale – cerebelul, talamusul și ganglionii bazali

N. P. QUINN

(Traducerea: Ioana Crețescu)

Creierul uman este atât activ cât și reactiv, nu numai la stimuli exteriori dar, prin mecanisme „feed-back“, și la propriile sale reacții. Complexitatea acestor operații necesită subspecializări în cadrul sistemului nervos, în așa fel încât o sumă de aferențe să poată fi integrată semiautomat și în mare parte subconștient, eliberând conștiența pentru alte activități. Acestea sunt sarcinile cerebelului și ale majorității nucleilor care constituie talamusul și ganglionii bazali. Acest capitol va trata anatomia, funcționarea, interconexiunile și aspectele clinice ale acestor structuri.

## Cerebelul

### Structură și funcție

Cerebelul ocupă cea mai mare parte a fosei posterioare, între tentorium rostral și foramen magnum caudal, întinzându-se dorsal de puntea inferioară și bulb, de care este separat prin ventriculul IV. Supleerea sanguină este asigurată de circulația posterioară prin arterele cerebeloase superioară, anteroinferioară și postero-inferioară. Există mai multe posibilități de clasificare a părților componente, pentru fiecare existând „regula celor trei“. Cerebelul poate fi împărțit în: (1) cortex, (2) nucleii intrinseci și (3) substanța albă interpusă. Cortexul are trei straturi celulare: de la suprafață către profunzime acestea sunt (1) stratul molecular, (2) stratul celulelor Purkinje și (3) stratul celulelor granulare. Unicele celule eferente ale cortexului sunt celulele Purkinje. Aferențele către cortexul cerebelos cuprind atât fibrele agățătoare cât și fibrele mușchioase. Primele fac sinapsă direct cu celulele Purkinje. Cele din urmă fac sinapsă cu celulele granulare din stratul trei, ale căror axoni ajung în stratul unu unde formează fibre paralele care fac sinapsă cu dendritele celulelor Purkinje ce provin din stratul doi.

Cerebelul mai poate fi împărțit în: (1) arhicerebel (lobul flo-culonodular) cu numeroase conexiuni vestibulare, (2) paleocerebel (lobul anterior) cu importante conexiuni medulare și (3) neocerebel (posterior, cel mai mare lob) cu conexiuni de la cortexul cerebral, prin punte. O modalitate asemănătoare de a împărți vermisul medial, emisferele laterale ale cerebelului și nucleilor intrinseci în „unități“ funcționale este următoarea:

1) zona vermiană, cuprinzând nucleii fastigiali și zona de mijloc, unică, a cerebelului proiectează fibre în nucleii vestibulari și controlează mai ales postura axială, tonusul, echilibrul și locomoția;

2) zonele paravermiene ce cuprind nucleii globos, emboliform și cortexul cerebelos corespunzător, proiectează eferențe prin nucleul roșu contralateral și alți nucleii ai substanței reticulate pentru a influența tonusul membrelor, ipsilateral;

3) zonele laterale, cuprinzând nucleii dințați și cortexul cerebelos lateral, proiectează fibre prin talamusul contralateral către cortexul motor pentru a influența coordonarea motorie ipsilaterală.

Funcția integrativă a cerebelului este evidentă prin aceea că fibrele aferente (fig. 3.7) sunt mai numeroase decât cele eferente, cu o rație de aproximativ 40 la 1. Conexiunile străbat cei trei pedunculi cerebeloși, cei doi inferiori predominant aferenți și cel superior predominant eferent:

1) pedunculul cerebelos inferior (corpul restiform) cuprinde fibrele spino - vestibulo - și olivocerebeloase și aferențele de la alți nucleii bulbari (precerebeloși);

2) pedunculul cerebelos mijlociu (*brachium pontis*) cuprinde fibrele aferente majore de la nucleii pontini responsabili de integrarea unor numeroase aferențe provenite din toate ariile cortexului cerebral;

3) pedunculul cerebelos superior (*brachium conjunctivum*) conține puține fibre spinocerebeloase aferente, dar cea mai mare parte a volumului său conține fibre eferente cerebeloase care își au originea în nucleii cerebeloși intrinseci și merg în sus către nucleul roșu contralateral sau către talamus în principal pentru a influența circuitele neuronale talamocorticale și pe cele corticospinale. Alte eferențe cerebeloase merg la nucleii vestibulari și la nucleii din substanța reticulată pontină și bulbară. Aceste eferențe spre trunchiul cerebral oferă acces către tracturile rubrospinal, vestibulospinal și reticulospinal.

### Aspecte clinice

Există mai multe teorii asupra funcțiilor principale ale cerebelului și anume:

1) poate acționa ca un dispozitiv temporal ce controlează durata și latența activității musculare;

2) poate acționa ca un dispozitiv de învățare, stabilind circuite pentru repetarea unor mișcări realizate în prealabil;

3) poate acționa ca un coordonator ce armonizează și gradează corect contribuția diferitelor arii cerebrale pentru realizarea unei anumite mișcări intenționate.

Simptomele și semnele ce rezultă din leziuni ale cerebelului sau ale conexiunilor sale la om se bazează pe observațiile din traumatisme (mai ales cele prin arme de foc), tumori, accidente vasculare și boli degenerative sau demielinizante; o leziune cerebeloasă pură este în mod progresiv mai puțin probabilă în ordinea enumerată mai sus.

Leziunile mediane vermiene provoacă ataxia trunchiului, frecvent neasociată cu ataxia membrelor. Mersul este cu bază largă de susținere și în mod special nesigur la întoarcere bruscă sau la mersul pe vârfuri ori pe călcâie. Aceasta poate fi uneori greu de deosebit de tulburarea de mers indusă de hidrocefalia secundară, așa cum apare ea ca o aparentă „ataxie cerebeloasă“ la pacienții cu tumori cerebeloase. Tratatamentul neurochirurgical paliativ cu șunt ventricular se face uneori fără posibilitatea ablației tumorale în sine. Pacienții cu tumori frontale mari pot, de asemenea, prezenta un mers aparent ataxic, ceea ce a dus la efectuarea greșită a unui număr mare de craniotomii posterioare înainte ca neuroimagingul să fie disponibilă. Pacienții pot fi nesiguri pe picioare din multe motive, printre care doar unul este ataxia, astfel încât termenul de mers nesigur este de preferat atunci când există dubii. Leziunile emisferice cerebeloase unilaterale pot provoca devieri sau căderi ipsilaterale. Spre deosebire de ataxia senzitivă, ataxia cerebeloasă nu este agravată de închiderea ochilor. Pacienții cu leziune cerebeloasă pură pot folosi în mod inadecvat cuvântul „amețeală“. Dacă li se dau posibilități de alegere, pacienții cu leziune de trunchi cerebral sau vestibulară afirmă a fi „amețiți la cap“, iar cei cu leziune cerebeloasă afirmă frecvent a fi „amețiți la picioare“. În mod general, pacienții ataxici au mai multe dificultăți la coborârea scărilor, iar cei cu scădere de forță musculară la urcarea scărilor.



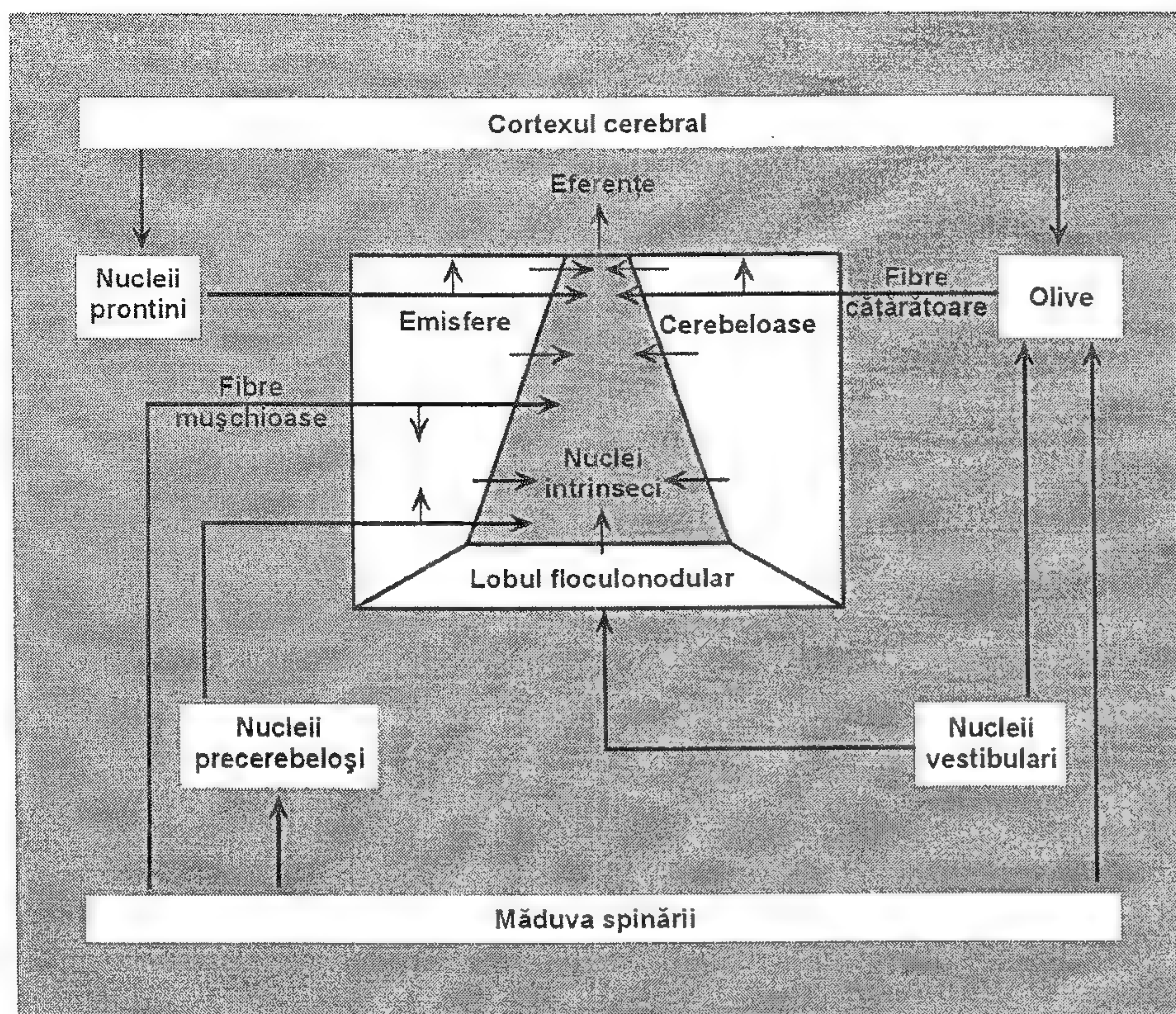


Fig. 3.7. Diagramă simplificată care arată principalele aferențe ale cortexului cerebelos și ale nucleilor cerebeloși intrinseci. Aferențele prin fibrele mușchioase (stânga) și prin fibrele cățărătoare (dreapta) ajung atât la cortexul cerebelos cât și la nucleii intrinseci.

Boli ale emisferelor cerebeloase sau ale tracturilor eferente provoacă frecvent ataxia membrelor, care este de fapt un amalgam de mai multe componente. În primul rând, poate exista dismetrie (defect de atingere a țintei sau de depășire a ei) evidențiată la membrele superioare prin proba indice-nas sau la membrele inferioare prin proba călcâi-genunchi. În al doilea rând, există o modificare de forță, frecvență și ritm, cunoscută ca disdiadocokinezie. Aceasta poate fi mai bine evidențiată cerând pacientului să bată tactul cu palma pe mâna examinatorului sau pe masă; se produc ruperi ale ritmului, ale mișcărilor regulate decelate de examinator tactil sau prin sunet ("ascultând cerebelul"), examinatorul ținând ochi închiși. Al treilea element este tremorul intențional. Multe persoane care pretind a avea un astfel de tremor, în mod real nu îl au, principala eroare provenind din folosirea acestui termen pentru a descrie un tremor care apare sau se accentuează la sfârșitul mișcării. Astfel, multe feluri de tremor postural sunt dependente de poziție, iar unele se vizualizează doar atunci când mâinile mențin o poziție dată, mai ales întinse ori menținute în fața nasului. Alte feluri de tremor non-cerebelos pot fi prezente, sau pot să apară în timpul acțiunii (tremor de acțiune sau kinetic). Numai dacă există și semne adiționale de disfuncție cerebeloasă descrise anterior este justificată folosirea termenului de tremor intențional. Astfel de tremor trebuie să se accentueze în timpul mișcării de la inițiere la finalizare. O formă particulară de tremor poate fi produsă de leziuni plasate strategic într-o mică zonă dintre cerebel, mezencefal și subtalamus. Astfel de tremor "rubral" (sau de mezencefal sau peduncular) combină tremorul de repaus cu tremorul postural și cu

un tremor intențional sau de mișcare. În sfârșit, orice apreciere referitoare la ataxia membrelor poate fi făcută numai după ce se iau în considerare orice scădere de forță musculară, pierdere senzitivă, akinezie sau apraxie, ce pot coexista.

Dizartria cerebeloasă se poate manifesta frecvent doar ca pronunție nedeșlășită, ca într-o intoxicație. Cu toate acestea, în plus, unii pacienți pot avea limbaj scandat sau exploziv, datorat inabilității de a modula corespunzător frecvența, ritmul și forța articulării verbale. Dizartria însoțește de obicei leziunile de vermis, ale întregului cerebel sau ale conexiunilor acestuia, dar poate lipsi dacă este implicată o singură emisferă. Deși leziunile cerebeloase pot cu certitudine face reversibilă hipertonia datorată altor cauze, rămâne încă un fapt controversat dacă la om ele produc hipotonie. Cu toate acestea, reflexele osteotendinoase rotuliene pot deveni pendulare, fără ca aceasta să se datoreze în mod special hipotoniei. Leziunile cerebeloase pot provoca de asemenea fenomenul de „rebound” rezultat din ineficiența mecanismului de amortizare a unor mișcări tonice atunci când forța opusă acesteia este brusc înlăturată (ca în proba Stewart-Holmes).

Mișcările globilor oculari sunt frecvent anormale în bolile cerebelului și ale conexiunilor sale. Următoarele anomalii pot fi observate: nistagmusul pozițional, mișcările sacadate ale globilor oculari, urmărirea vizuală sacadată (oscilații macrosacadice), defecte ale reflexelor vestibulo-oculare, „skew deviation”<sup>□</sup>. Prezența diplopiei implică, de obicei, o suferință adițională în afara celei cerebeloase propriu-zise.

<sup>□</sup> În literatura medicală românească se folosește termenul din limba engleză și nu traducerea lui (deviație oculară piezișă) n.t.



## Talamusul

### Structură și funcții

Cele două structuri talamice sunt așezate la capătul rostral al trunchiului cerebral, părțile lor mediale fiind separate prin ventriculul al III-lea, dar frecvent fuzionate prin masa intermedia. Supleerea sanguină provine din circulația posterioară prin arterele cerebrale posterioare și perforante din porțiunea terminală a arterei bazilare. Talamusul constituie cea mai mare masă nucleară din diencefal (celelalte fiind hipotalamusul și subthalamusul) și ocupă o poziție strategică atât anatomic cât și funcțional.

Structura talamusului, complexă, este în mod suplimentar confuză prin existența diferitor nomenclaturi (cea folosită aici este cea a lui Walker). În linii mari, există trei grupuri nucleare talamice (anterior, medial și lateral). Grupul lateral este împărțit în masele laterală și ventrală, fiecare conținând un număr de nuclei. Masa celulară ventrală laterală este principala regiune unde se termină aferențele somatosenzoriale.

Talamusul primește aferențe de la cortexul cerebral, tracturile senzitive, ganglionii bazali și cerebel. Aproape toate aferențele sale sunt îndreptate către cortexul cerebral, fie sub forma unor circuite reciproce fie a unei bucle mai complexe (a se vedea mai jos) de la cortex prin alte structuri subcorticeale la talamus și înapoi la cortex, dar există doar o mică eferență către striatum.

### Aferențele talamice

#### *Aferențe somatice și viscerale*

Aferențele somatice și viscerale ale corpului trec prin lemniscul medial și tractul spinothalamic către nucleul ventral posterolateral caudal (VPLc), unde părțile inferioare ale corpului sunt reprezentate lateral, iar cele superioare medial. Aferențele de la față (prin tracturile trigeminotalamice) trec chiar mai medial către nucleul ventral posteromedial (VPM). Reprezentarea somatotopică este menținută în toate conexiunile până la cortexul parietal în forma homunculusului senzitiv, cu membrele inferioare proiectate medial iar cele superioare și față spre convexitate. Aferențe ale gustului ajung în nucleul ventral posteromedial parvocelular (VPMpc), iar aferențele auditive și vizuale ajung în ganglionii geniculați mediali și respectiv laterali.

#### *Aferențe de la ganglionii bazali*

Globul palid medial (GPM) proiectează în nucleul centromedian (CM), în nucleul ventral anterior parvocelular (VAPc) și în nucleul ventral lateral oral (VLo) și medial (VLm), iar omoloaga sa, substanța neagră pars reticulata (SNr) în nucleul mediodorsal (MD) și nucleul ventral anterior magnocelular (VAMc).

#### *Aferențe de la cerebel*

Aferențe de la nucleii cerebeloși intrinseci urcă spre nucleul ventral lateral caudal (VLC), către nucleul ventral posterolateral oral (VPLo) și zona *x* adiacentă.

### Eferențele talamice

Toți nucleii talamici proiectează în cortexul cerebral, cu excepția unor eferențe de la complexul nuclear intralaminar centromedian- parafascicular către striatum.

### Aspecte clinice

Din cele de mai sus rezultă că, în funcție de nucleii implicați, leziunile talamice pot influența atât funcția senzitivă cât și cea motorie, iar uneori pe amândouă. Cel mai frecvent, un infarct sau o hemoragie (10-15% din toate hemoragiile intracerebrale sunt hemoragii talamice) provoacă pierderea sau scăderea contralaterală a sensibilității. Un mic infarct lacunar în nucleu ventral posterolateral poate duce la un ictus pur senzitiv, ocolind uneori fața. O leziune mai mare poate provoca sindromul talamic Déjérine-Roussy, în care o hemiplegie ușoară, tranzitorie este însoțită de o pierdere persistentă a sensibilității superficiale și profunde, hemiataxie ușoară și astereognozie. Acestea sunt în mod obișnuit însoțite de mișcări coreoatetozice și durere severă, persistentă, paroxistică, de partea hemiplegică. În forma ușoară, mișcările pot fi coreoatetozice prin deaferentarea; în forma gravă, ele sugerează că leziunea se poate extinde dincolo de talamus pentru a implica și conexiunile ganglionilor bazali. O hemiplegie importantă și persistentă sugerează fie o leziune talamică mare, ce implică și capsula internă, fie posibilitatea unei leziuni primare capsulare și nu talamice. O formă particulară de afazie subcorticală a fost descrisă în leziunile talamice.

În sfârșit, leziunile chirurgicale sunt uneori plasate stereotaxic în nucleul ventral lateral caudal (cunoscut și ca nucleul ventral intermediar - Vim în nomenclatura lui Hassler) pentru a ameliora tremorul din boala lui Parkinson sau tremorul benign esențial și de asemenea rigiditatea (dar nu și akinezia) din prima situație. Este eficientă și stimularea electrică cronică a aceleiași arii.

## Ganglionii bazali

### Structură și funcție

Nu există o înțelegere unanimă asupra a câți dintre nucleii subcorticali trebuie incluși în categoria ganglionilor bazali și a sistemului motor extrapiramidal. Cu toate acestea, există un acord deplin că acestea includ cel puțin neostriatul (nucleii caudat și putamen, frecvent denumiți împreună striatul) și paleostriatul (globul palid lateral și medial cu omoloaga celui din urmă, substanța neagră pars reticulata). Termenul de corp striat se referă la neostriat plus paleostriat iar nucleul lenticular se referă și la putamen plus globul palid. Substanța neagră pars compacta, nucleul subthalamic și complexul limbic amigdaloid al arhistriatului ar trebui, de asemenea, să fie considerate părți ale ganglionilor bazali. Claustrumul, substanța nenumită, nucleul roșu, nucleul pedunculopontin și chiar talamusul sunt considerate în anumite clasificări a face parte din ganglionii bazali, dar nu vor fi tratate aici ca atare.

Putamenul se întinde lateral de talamus, fiind separat de acesta (și de cea mai mare parte a nucleului caudat, cu excepția părții anterioare) prin capsula internă. Nucleul caudat, care se întinde antero-dorso-medial de putamen, descrie cea mai mare parte a curbării, urmărind și tapetând ventriculul lateral cu corpul său posterior, iar coada se întinde mai departe până când vârful ei



ascuțit și încurbat rostral se termină în nucleul amigdaloid. Globul palid se află medial de putamen dar lateral de capsula internă, fiind împărțit în segmentul palidal lateral (GPL) și medial (GPM). Substanța neagră se află în mezencefal, fiind situată transversal deasupra pedunculilor cerebrali. Partea sa reticulată (SNr), terminația căii striatonigrale, este omoloagă globului palid medial, iar partea sa compactă (SNc) conține neuronii dopaminergici ce formează calea nigrostriatală. Sub talamus, medial de capsula internă și rostral de mezencefal se află nucleul subthalamic.

Cea mai mare parte a caudatului, putamenului și globului palid își asigură aportul sanguin din circulația anterioară prin arterele laterale lenticulostriate și ramuri ale arterei coroidiene anterioare și ale arterei cerebrale anterioare. Ca și talamusul, regiunea subthalamică și substanța neagră sunt irigate prin circulația posterioară.

Ganglionii bazali și (inter)conexiunile lor, structuri bogate în neurotransmițători, au fost extensiv studiate. "Complexul striopalidal" primește o mare varietate de aferențe de la cortexul cerebral. Principala sa eferență este către talamus, care, la rândul său, proiectează către cortex completând astfel o buclă cortico-striato-palido-talamo-corticală. Este important a se nota prezența unei eferențe adiționale spre trunchiul cerebral, tractul palido-tegmental, care ajunge în nucleul colinergic pedunculopontin. Această structură este considerată a juca un rol important în controlul locomoției și al mișcărilor asociate acestora și în menținerea rigidității. Caudatul și putamenul sunt aferențe iar globul palid și substanța nigra pars reticulata sunt eferențe ale complexului striopalidal. În plus, aferențe dopaminergice de la substanța nigra pars compacta și de la aria tegmentală ventrală vecină (VTA) din trunchiul cerebral modulează activitatea striată. O schemă simplificată a acestor circuite motorii este prezentată în fig. 3.8.

Impulsul corticostriat este în cea mai mare parte excitator utilizând glutamatul ca neurotransmițător. Alte aferențe, neilustrate în fig. 3.8, vin de la nucleii intralaminari talamici, de la amigdală și de la nucleul dorsal al rafeului. Prin calea nigrostriată de la pars compacta, dopamina stimulează preferențial receptorii dopaminergici  $D_1$  pentru a activa neuronii căii directe către globul palid medial care conține dinorfină, substanța P și acid  $\gamma$ -aminobutiric (GABA) fiind, prin acestea, inhibitorii.

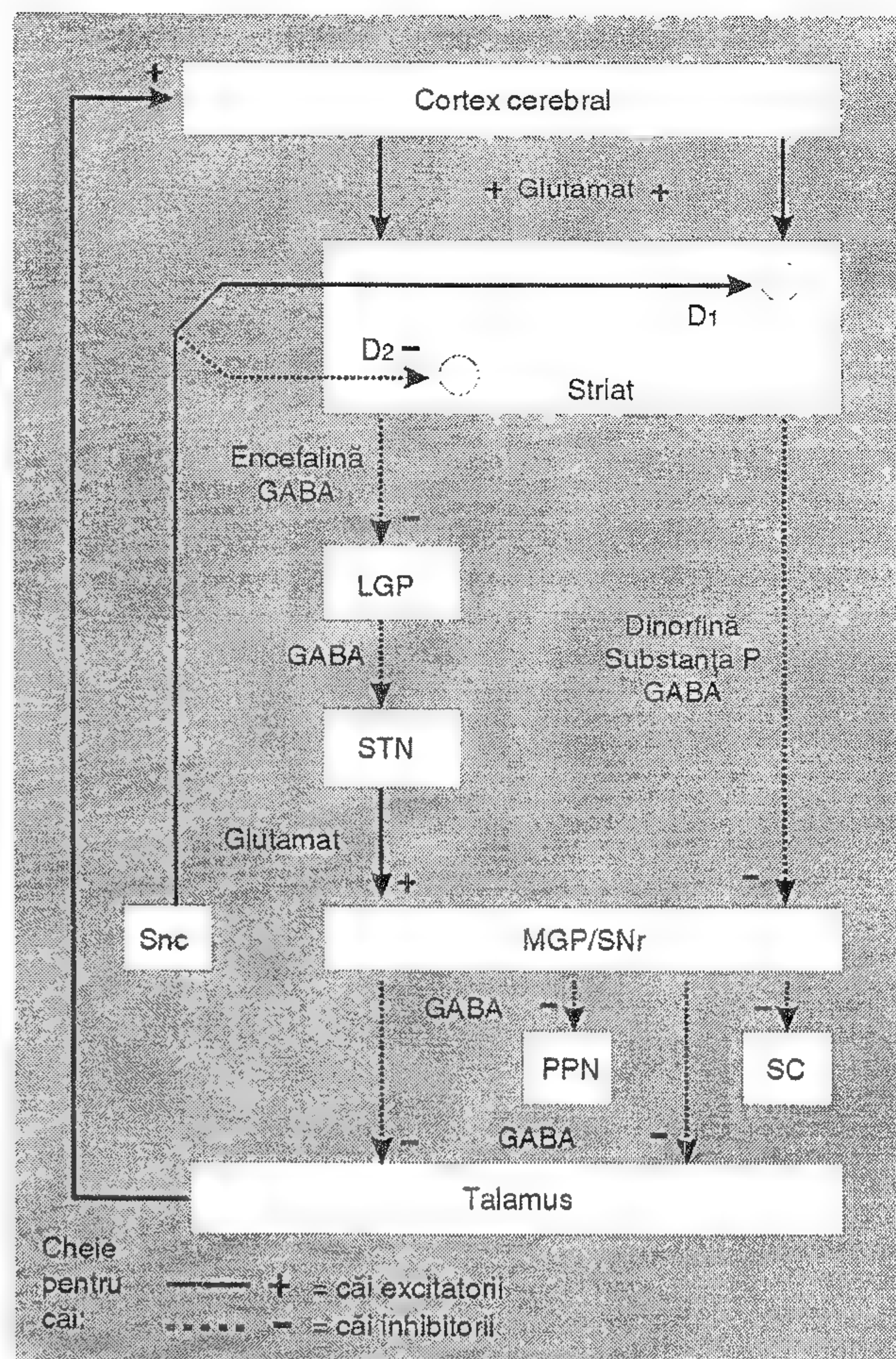


Fig. 3.8. Schemă simplificată care arată principalele conexiuni ale ganglionilor de la bază. Sinapsele excitatorii sunt indicate cu "+" iar cele inhibitorii cu "-".  $D_1$  - receptori dopaminergici  $D_1$ ;  $D_2$  - receptori dopaminergici  $D_2$ ; GPL și GPM - globus pallidus lateral și respectiv medial; STN - nucleul subthalamic; SNr și Snc - substanța nigra pars reticulată și respectiv pars compacta; PPN - nucleul pedunculopontin; SC - colliculus superior.

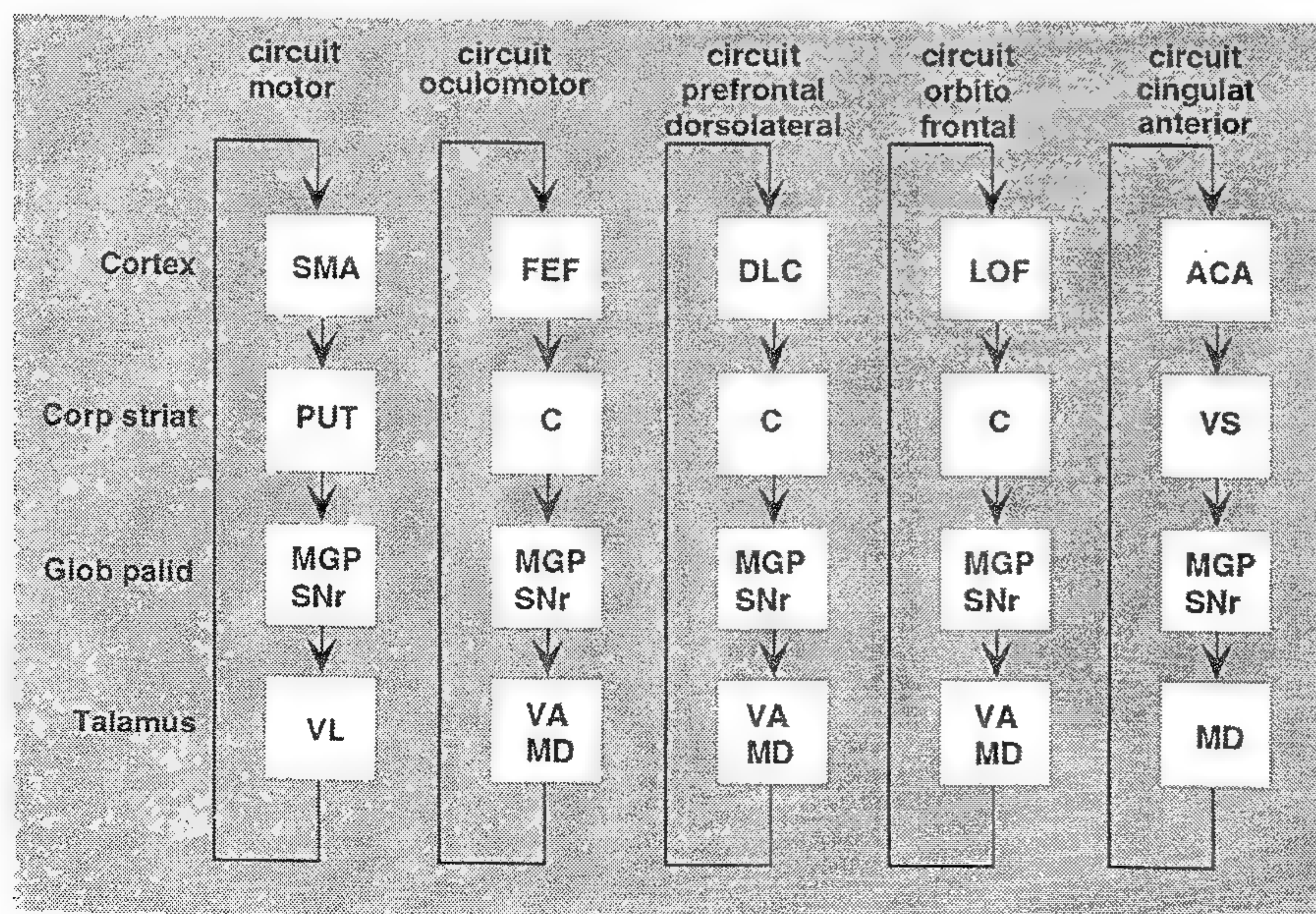


Fig. 3.9. Schemă simplificată a circuitelor între ganglionii bazali, talamus și cortex (după Alexander ș.a. 1986, cu permisiune). Aceleași abreviații ca în fig. 3.8, în plus: SMA - aria motorie suplimentară; AOF - arii oculomotorii frontale; CPD - cortexul prefrontal dorsolateral; AOL - aria orbitofrontală laterală; ACA - aria cingulată anterioară; PUT - putamen; C - caudat; SV - striatul ventral; VL - nucleul talamic ventral lateral; VA - nucleul talamic ventral anterior; DM - nucleul talamic dorsomedial. Părți separate striate, palidale și talamice au reprezentat căile proprii (segregate pentru cele trei structuri).



Stimularea preferențială a receptorilor dopaminergici D<sub>2</sub> inhibă primii neuroni ai căii indirecte către globul palid lateral, ce conține enkefalină și GABA. Acești neuroni inhibă neuronii subtalami care, la rândul lor, folosind probabil glutamatul, excită celulele globului palid medial și ale substanței negre *pars reticulata*. La rândul lor, acestea folosesc GABA pentru a inhiba neuronii talamici care, în final, completează circuitul cu o cale excitatorie talamocorticală.

Acest model poate fi folosit pentru a prevedea consecințele funcționale ale supra- sau subactivității părților componente atât în statusul patologic uman cât și experimental, la animale. În cele din urmă, studiile autoradiografice cu 2-deoxiglucroză pot fi folosite pentru a confirma asemenea predicții și pentru a valida modelul. Astfel, consecințele pierderii celulelor părții compacte a substanței negre ce survine în boala Parkinson pot fi următoarele: de-a lungul căii directe apare o scădere a stimulării celulelor striatale care inhibă în mod normal neuronii globului palid medial/substanței negre *pars reticulata*, astfel încât aceștia din urmă devin hiperactivi. De-a lungul căii indirecte, există o scădere a inhibiției (deci o hiperactivitate) a neuronilor care inhibă globul palid lateral care va deveni deci hipoactiv. În orice caz, acestea conduc la mai puțină inhibiție (deci hiperactivitate) a nucleului subtalamic (STN) care crește inputul excitator către globul palid medial/substanța neagră *pars reticulata* (deja hiperactivă prin calea directă). La rândul ei, această hiperactivitate inhibă talamusul, deci activitatea corticală. Acest model presupune că lezând nucleii subtalami hiperactivi sau părți ale globului palid medial se obține ameliorarea parkinsonismului și, într-adevăr, acest fapt a fost comunicat recent în experimente pe primat care au fost tratate cu MPTP (1-metil 4-fenil 1,2,3,6-tetrahidroxipiridină) și la pacienți cu boala Parkinson.

Modelul poate fi folosit, de asemenea, pentru a înțelege mișcările patologice hiperkinetice. Hemibalismul (coree severă unilaterală proximală) este în mod clasic provocat de o leziune distructivă a nucleului subtalamic sau a vecinătății acestuia. În această situație, un nucleu subtalamic subactiv va elibera talamusul și deci cortexul de inhibiția părții mediale a globului palid/substanța neagră *pars reticulata*, iar această secvență a fost demonstrată prin experimente cu 2-deoxiglucroză la animale.

Tot ceea ce a fost menționat până acum se referă la funcțiile motorii în mod tradițional echivalate cu funcțiile ganglionilor bazali. În orice caz, complexitatea și diversitatea anatomiei circuitelor și funcției ganglionilor bazali devenind evidentă, s-a dezvoltat conceptul a numeroase circuite funcționale între ganglionii bazali, talamus și cortex. Însă anumite eferențe corticale sunt canalizate către striat și nu prin intermediul acestor circuite complexe, permițând astfel procesări funcționale independente în ganglionii bazali. Au fost propuse cinci astfel de circuite: 1 – motor și 2 – oculomotor, implicate în funcția senzomotorie a corpului și globilor oculari; 3 – prefrontal dorsolateral și 4 – orbito-frontal, implicate în aspectele cognitive ale comportamentului și 5 – circuitul cingulat anterior corelat funcțiilor limbice. O reprezentare simplificată a acestor bucle este dată în fig. 3.9.

Ultimul deceniu a adus progrese remarcabile în cunoașterea anatomiei striatale și a neurochimiei. Tehnici morfologice au demonstrat o varietate de tipuri neuronale striatale. Acestea sunt fie neuroni de proiecție (tipul I spinos mediu, marea majoritate, și tipul II spinos mare) sau neuroni intrinseci (tipurile I-III fără spini). Totuși, striatul ca ansamblu pare mai degrabă amorf din punct de vedere al morfologiei neuronale, cel puțin până când markerii neurochimici sunt folosiți, tehnică ce deschide noi puncte de vedere în această privință. Astfel, neuronii de proiecție tip I mediu spinoși reprezintă principalele ținte ale transmiterii nigrule dopaminergice și fac contact sinaptic cu interneuronii mari fără spini, colinergici. Primele celule sunt pierdute în mod selectiv în coreea Huntington, ducând la pierderea transmitătorului inhibitor

GABA, împreună cu colocalizata metenkefalină sau substanță P. Prin contrast, interneuronii fără spini de tip I, care conțin neuropeptida Y și somatostatina, și tipul II de interneuronii fără spini, ce conțin acetilcolină, sunt neimplicați în boala Huntington.

Este de acum recunoscut faptul că neuronii striatali sunt organizați într-un tipar mozaicat ce cuprinde zone sau striozomi, cu nivelurile crescute de receptori  $\mu$ -opiacei și niveluri scăzute de acetilcolinesterază intricate cu o matrice celulară cu un conținut crescut de acetilcolinesterază, somatostatina și calbindină. Zonele și matricele descrise mai sus primesc diferite aferențe de la mezencefal, talamus și cortex. În special straturile profunde ale cortexului prefrontal sau limbic tind să se proiecteze în striozomi iar straturile mai superficiale ale cortexului senzomotor în matrice. Zonele (striozomii) se proiectează preponderent în substanța neagră *pars compacta*, în timp ce neuronii matriciali pot lua calea directă sau indirectă către globul palid medial/substanța neagră *pars reticulata*.

### Aspecte clinice (a se vedea și capitolul 10)

Pe baza celor prezentate anterior, nu se mai poate afirma că patologia ganglionilor bazali induce doar semne și simptome motorii. Astfel, pacienții cu boală Parkinson, cu boala Huntington și cu boala Steele-Richardson, care, toate implică în mod principal (dar nu exclusiv) ganglionii bazali, se pot întâlni tulburări afective, "demențe subcorticale" sau "deficite de lob frontal". Prin proiecțiile sale către coliculul superior, activitatea anormală a substanței negre *pars reticulata* poate fi responsabilă de tulburările de motilitate ale globilor oculari observate, de exemplu, în boala Parkinson (latentă întârziată în inițierea mișcărilor voluntare).

Oricum, este un fapt stabilit că cele mai evidente trăsături clinice ale bolilor ganglionilor bazali rămân cele din sfera motorie, cuprinzând tremorul, rigiditatea, akinezia și modificările posturale, dovedite în boala Parkinson și tulburările hiperkinetice de motilitate ca de exemplu coreea și distonia observate în boala Huntington și la pacienții parkinsonieni tratați cu levodopa.

Tremorul clasic din boala Parkinson este lent (4–6 Hz) și dispare sau se diminuează la mișcare, pentru a reapărea o dată ce a fost adoptată o nouă postură. În studiile pe animale, o leziune la nivelul substanței negre pare a fi necesară, dar nu suficientă, pentru a provoca acest tremor, deși acesta pare a fi datorat unei leziuni pure a substanței negre la unele primat și la ființe umane care au suferit intoxicații cu MPTP. Desigur, patologia bolii Parkinson implică mai mult decât simpla leziune a substanței negre (deși aceasta este de departe cea mai importantă). Cu toate acestea, nu s-a observat nici o diferență în neuropatologie între boala Parkinson cu sau fără tremor sau cu sau fără rigiditate. Un al doilea tip de tremor, mai rapid, postural (de 6–8 Hz) poate fi observat împreună cu, sau înlocuind tremorul de repaus din boala Parkinson. Ca fenomen, acesta poate fi imposibil de diferențiat de tremorul esențial, pentru care încă nu s-a descoperit substratul morfopatologic. O componentă de acțiune sau terminală a tremorului a fost de asemenea observată.

Akinezia este un simptom complex reprezentând lentoare de mișcare (bradikinezia), sărăcie de mișcare, diminuare progresivă și oboesală în cazul mișcărilor alternante rapide și dificultate în inițierea și în desfășurarea mișcărilor ca și în îndeplinirea actelor motorii simultane. Modificările descărcărilor neuronale în corelație cu mișcarea par a surveni mai târziu în ganglionii bazali decât în cortexul motor. S-a sugerat deci că ganglionii bazali sunt mai implicați în folosirea informației de la mișcări precedente pentru a influența ariile premotorii în alegerea parametrilor corecți pentru declanșarea programelor motorii consecutive. În boala Parkinson, levodopa face reversibilă în mod evident akinezia, deși, uneori, o caracteristică, de exemplu bradikinezia



(lentoarea mișcărilor) se poate ameliora, în timp ce o alta, ca de exemplu sărăcirea mișcărilor spontane poate rămâne neinfluențată. Talamotomia sau stimularea talamică nu ameliorează akinezia la ființa umană, dar stimularea nucleului subtalamic sau a globului palid medial, sau palidotomia selectivă o pot face. (În această ultimă situație, stimularea electrică cu frecvență înaltă modifică în mod temporar și reversibil funcția unui mic volum de țesut din jurul vârfului electrodului).

Rigiditatea însoțește aproape întotdeauna akinezia. Rezistența la mobilizarea pasivă este aceeași pentru flexie și extensie, deși uneori este mai importantă în prima, ceea ce explică postura în flexie sau simiană a bolnavului. Ea este descrisă ca hipertonie musculară în "țeavă de plumb" sau, dacă există tremor supraadăugat (atât vizibil cât și invizibil), ca "roată dințată". Modificări ale reflexelor tonice de întindere sunt bănuite a contribui la fiziopatologia rigidității.

Ca și akinezia, atât tremorul cât și rigiditatea răspund la levodopa. Spre deosebire de akinezie, ambele răspund la talamotomie, dar leziunea trebuie să fie mai mare pentru rigiditate decât pentru tremor.

Instabilitatea posturală este o altă caracteristică a parkinsonismului. Aceasta este datorată, în parte, răspunsurilor anticipative și ajustărilor posturale asociate mișcării și problemelor legate de controlul mișcărilor corporale. Spre deosebire de caracteristicile anterioare, aceasta poate fi frecvent rezistentă la levodopa.

Dintre tulburările hiperkinetice ale mișcărilor, coreea (în cazul bolii Huntington) și distonia (când este secundară unei boli cerebrale evidențiabile) pot fi legate de boli ale ganglionilor bazali (a se vedea capitolul 10). Deși coreea poate fi produsă de leziuni ale nucleului subtalamic la maimuțe sănătoase, sau prin tratament dopaminergic cronic la primate cu un circuit nigrostriatal lezat, nu s-a dovedit încă a fi posibilă producerea spontană a coreei la animale provocând numai o leziune a nucleului caudat analoagă celei din boala Huntington. În mod asemănător, deși distonia poate fi observată la oameni după lezarea putamenului (în principal) nucleului caudat sau talamusului, nici aici nu există un model animal validat deși ea poate fi indusă prin droguri dopaminergice la primate la care s-a administrat MPTP.

## Bibliografie

- Albin, R.L., Young, A.B., and Penney, J.B. (1989). *The functional anatomy of basal ganglia disorders*. În: *Trends in Neurosciences* 12, 366-75. (An excellent synthesis of anatomical and functional aspects of the basal ganglia.)
- Alexander, G.E., DeLong, M.R., and Strick, P.L. (1986). *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex*. În: *Annual Review of Neuroscience* 9, 357-81.
- Carpenter, M.B. (1991). *Core text of neuroanatomy*, (4th edn). Williams and Wilkins, Baltimore. (The best medium-sized all-round textbook of neuroanatomy.)
- Crossman, A.R. (1990). *A hypothesis on pathophysiological mechanisms that underlie levodopa- or dopamine agonist-induced dyskinesia in Parkinson's disease: Implications for future strategies in treatment*. În: *Movement Disorders* 5, 100-8.
- Gerfen, C.R. (1992). *The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organisation*. În: *Trends in Neurosciences* 15, 33-9.
- Goetz, C.G., DeLong, M.R., Penn, R.D., and Bakay, R.A.E. (1993). *Neurosurgical horizons in Parkinson's disease*. În: *Neurology* 43, 1-7.
- Graybiel, A.M. (1989). *Dopaminergic and cholinergic systems in the striatum*. În: *Neural mechanisms in disorders of movement* (ed. A. Crossman and M.A. Sambrook), pp. 3-15. Libbey, London.
- Hassler, R. (1959). *Anatomy of the thalamus*. În: *Introduction to stereotaxis with an atlas of the human brain* (ed. G. Schaltenbrand and P. Bailey), pp. 230-90. G. Thieme, Stuttgart.
- Marsden, C.D. (1990). *Neurophysiology*. În: *Parkinson's disease* (ed. G.N. Stern), pp. 57-98. Chapman and Hall, London. (A simple, clear, and

masterly overview of the physiological mechanisms underlying the clinical features of parkinsonism).

Rothwell, J.C. (1994). *Control of humans voluntary movement*. 2nd edn. Croom Helm, London. (A short textbook on the physiology of human motor disorders.)

Walker, A.E. (1938). *The primate thalamus*. University of Chicago Press.

## 3.4. Căile vizuale

R.W. ROSS RUSSELL

(Traducerea: Mircea Oprică)

### Structură și funcție

Fiecare nerv optic are patru regiuni:

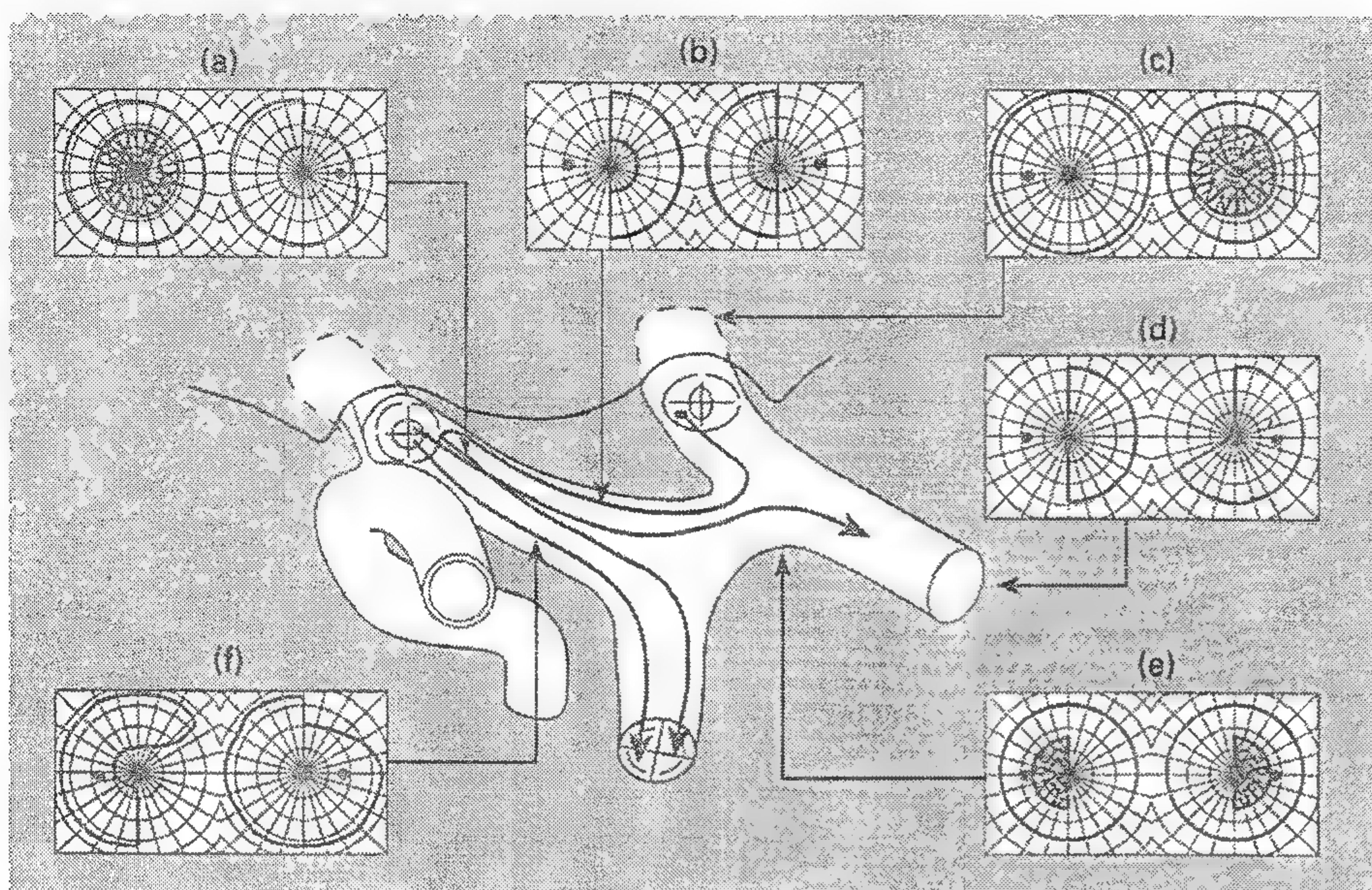
- 1) papila și extremitatea anterioară a nervului din interiorul globului ocular;
- 2) porțiunea orbitală;
- 3) porțiunea canaliculă care traversează gaura optică din osul sfenoid;
- 4) porțiunea intracraniană care ajunge până la chiasma optică.

Opt la sută din fibrele mielinice ale nervului optic sunt axoni ai celulelor ganglionare retiniene mici care proiectează în stratul parvocelular al nucleului geniculat lateral. Restul axonilor aparțin celulelor ganglionare mari care proiectează fie în stratul magnocelular al nucleului geniculat lateral fie prin fibre subțiri direct în trunchiul cerebral. Densitatea celulelor ganglionare retiniene este maximă în centrul retinei și majoritatea fibrelor nervoase de toate tipurile servesc vederii centrale. Toate celulele ganglionare (mari și mici) primesc aferențe de la celulele cu conuri, dar numai celulele ganglionare mici servesc vederii colorate. Fiecare nerv optic este învelit într-o teacă durală rezistentă iar pia și arahnoida se continuă cu spațiul subarahnoidian intracranian.

Vascularizația porțiunii orbitale a nervului optic se realizează prin artera oftalmică și arterele ciliare scurte, cu o contribuție neînsemnată din partea arterei centrale a retinei. Porțiunea intracraniană este vascularizată prin numeroase ramuri mici din arterele cerebrale anterioare și oftalmice. Pe măsură ce nervii optici se apropie de chiasmă, axonii din partea nazală a retinei (60% din totalul axonilor) se separă de restul axonilor, se încrucișează și apoi participă la formarea tractului optic. Fibrele superioare și inferioare ale nervului optic au un traiect ușor diferit (a se vedea fig. 3.10). Axonii celulelor care servesc părțile centrale ale câmpului vizual ocupă centrul nervului optic și se încrucișează în partea posterioară a chiasmei. Poziția chiasmei este variabilă, de obicei ea fiind situată deasupra șei turcești; cele mai importante raporturi sunt cu hipofiza (inferior) și cu sinusurile cavernoase și arterele carotide (lateral). Vascularizația chiasmei se face prin ramuri mici provenite din partea terminală a arterei carotide, artera cerebrală anterioară și artera comunicantă anterioară.

Tracturile optice se întind de la chiasmă la corpul geniculat lateral, înconjurând pedunculii cerebrali. În partea anterioară a tractului optic, fibrele maculare se găsesc medial, dar ulterior ocupă o poziție dorsală. În corpul geniculat lateral, axonii din porțiunile corespondente ale celor două retine se termină în coloane verticale de celule. Majoritatea axonilor din tracturile optice fac sinapsă în acest loc, dar câțiva axoni trec de acest nucleu și se îndreaptă spre coliculii superiori și tectum. Aceștia din urmă sunt implicați în reflexul fotomotor și în reflexele oculogire care orientează ochii în direcția stimulului vizual.





**Fig. 3.10.** Chiasma optică și artera carotidă stângă în vedere posterioară, pentru a arăta defectele de câmp vizual produse prin leziuni cu localizare variabilă: *a* - leziune la joncțiunea nervului optic cu chiasma- scotom central la ochiul stâng, defect temporal superior la ochiul drept (observați traiectul fibrelor inferioare încrucișate ale nervului optic drept); *b* - leziune chiasmatică centrală care întrerupe toate fibrele încrucișate- hemianopsie bitemporală totală; *c* - leziuni de nerv optic drept- scădere generală a câmpului vizual cu scotom central; *d* - leziunea tractului optic drept- hemianopsie homonimă stângă (incongruentă); *e* - leziune care afectează partea posterioară a chiasmei (fibrele încrucișate de la porțiunile centrale ale câmpului vizual) - hemianopsie bitemporală sub formă de scotoame; *f* - leziune care afectează partea stângă a chiasmei- defecte centrale și nazale de câmp vizual la ochiul stâng, cvadranopsie temporală superioară la ochiul drept.

Radiația optică începe la nucleul geniculat, se răspândește pentru a forma un tract lat de substanță albă și se termină în cortexul striat. Fibrele superioare trec prin lobul parietal în drumul lor spre buza superioară a fisurii calcarine; fibrele inferioare au un traiect mai lung prin lobul temporal, pentru a se termina pe buza inferioară a fisurii calcarine.

Vascularizația radiației optice este complexă; prima porțiune este vascularizată de artera coroidiană posterioară, porțiunea superioară de artera cerebrală medie iar partea inferioară de artera cerebrală posterioară.

Cortexul vizual primar (striat) ocupă fața medială a părții posterioare a fiecărui lob occipital. Cea mai mare parte a sa se găsește în jurul fisurii calcarine. Proiecțiile de la jumătățile retiniene corespondente se termină astfel încât fiecărui punct de pe retină îi corespunde un punct în coloane celulare aranjate precis, sub forma unei hărți retinotopice. Unii neuroni corticali răspund la stimuli veniți de la ambii ochi iar alții la stimuli veniți de la un singur ochi. Părțile centrale ale câmpului vizual au o reprezentare corticală relativ mai întinsă decât părțile mai periferice. Acestea se proiectează la nivelul polului posterior sau în vecinătatea acestuia, în timp ce părțile periferice se proiectează mai anterior.

Coloanele neuronale din cortexul striat sunt adaptate astfel încât să detecteze marginile și planurile vizuale; analiza ulterioară a semnalului vizual în ceea ce privește culoarea, mișcarea, vederea stereoscopică și forma este realizată printr-o serie de relee paralele spre cortexul prestriat din lobul occipital și, de asemenea, spre lobul parietal și temporal. Există două căi principale: una superioară, occipitoparietală implicată în detectarea mișcării și localizarea stimulilor vizuali și una inferioară, sau occipito-temporală implicată în detectarea formelor și culorilor. Releele ulterioare spre cortexul parietal și temporal completează procesul recunoașterii și sistematizării vizuale. În aceste arii se produce un transfer extensiv de informații prin corpul calos; proiecția contralaterală strictă este pierdută, ambele câmpuri vizuale fiind reprezentate aici. În plus, specializarea fiecărei emisfere este evidentă la acest nivel, lobul parietal non-dominant (normal dreptul) fiind implicat în recunoașterea caracteristicilor spațiale ale obiectului, în timp ce lobii parietal și temporal din emisfera dominantă sunt implicați în recunoașterea funcției și numelui obiectului. În mod

similar, lobul temporal drept are rol în stocarea și actualizarea memoriei vizuale, în timp ce lobul temporal stâng are rol mai important în memoria verbală.

## Leziuni ale căilor vizuale (fig. 3.11)

### Nervul optic

O mare varietate de procese patologice pot afecta unul sau ambii nervi optici, în oricare punct de pe traiectul acestora. Leziunile anterioare, din interiorul orbitei tind să producă, pe lângă scăderea acuității vizuale, exoftalmie și oftalmoplegie. Harta câmpului vizual arată de obicei o scădere generală a acestuia cu un scotom central absolut sau relativ, dar defectele arcuate (fasciculare) pot apărea în leziuni situate lângă papilă. Se produce scăderea acuității vizuale iar vederea colorată este afectată timpuriu. În leziuni unilaterale, amplitudinea răspunsului pupilar direct la lumină este redusă de partea afectată (defect aferent relativ).

În cazurile acute papila poate fi edemațiată, iar în cele cronice devine atrofică.

Edemul papilar are cauze variabile (tabelul 3.6). Termenul de edem papilar este rezervat, convențional, pentru edemul produs prin creșterea presiunii intracraniene. Acesta este, de regulă, bilateral, nu afectează semnificativ vederea și se însoțește de alte elemente ale creșterii presiunii intracraniene cum sunt cefaleea, vomă și alterarea nivelului de conștiență. Examenul câmpului vizual arată mărirea petei oarbe și ușoară îngustare periferică. Afectarea bilaterală, de scurtă durată a vederii reprezintă o caracteristică a edemului papilar sever care poate duce ulterior la pierderea permanentă a vederii.

Pseudoedemul papilar se referă la anomalii congenitale care se aseamănă cu edemul papilar dar apare în absența creșterii presiunii intracraniene. Acesta se caracterizează prin aspectul granular al papilei; poate fi transmisă autosomal dominant și poate determina pierderea progresivă a vederii și hemoragii retiniene. Pe papilă poate fi văzută, de obicei, o excrescență perlată iar un examen TC care arată un mic depozit calcificat este patognomic.



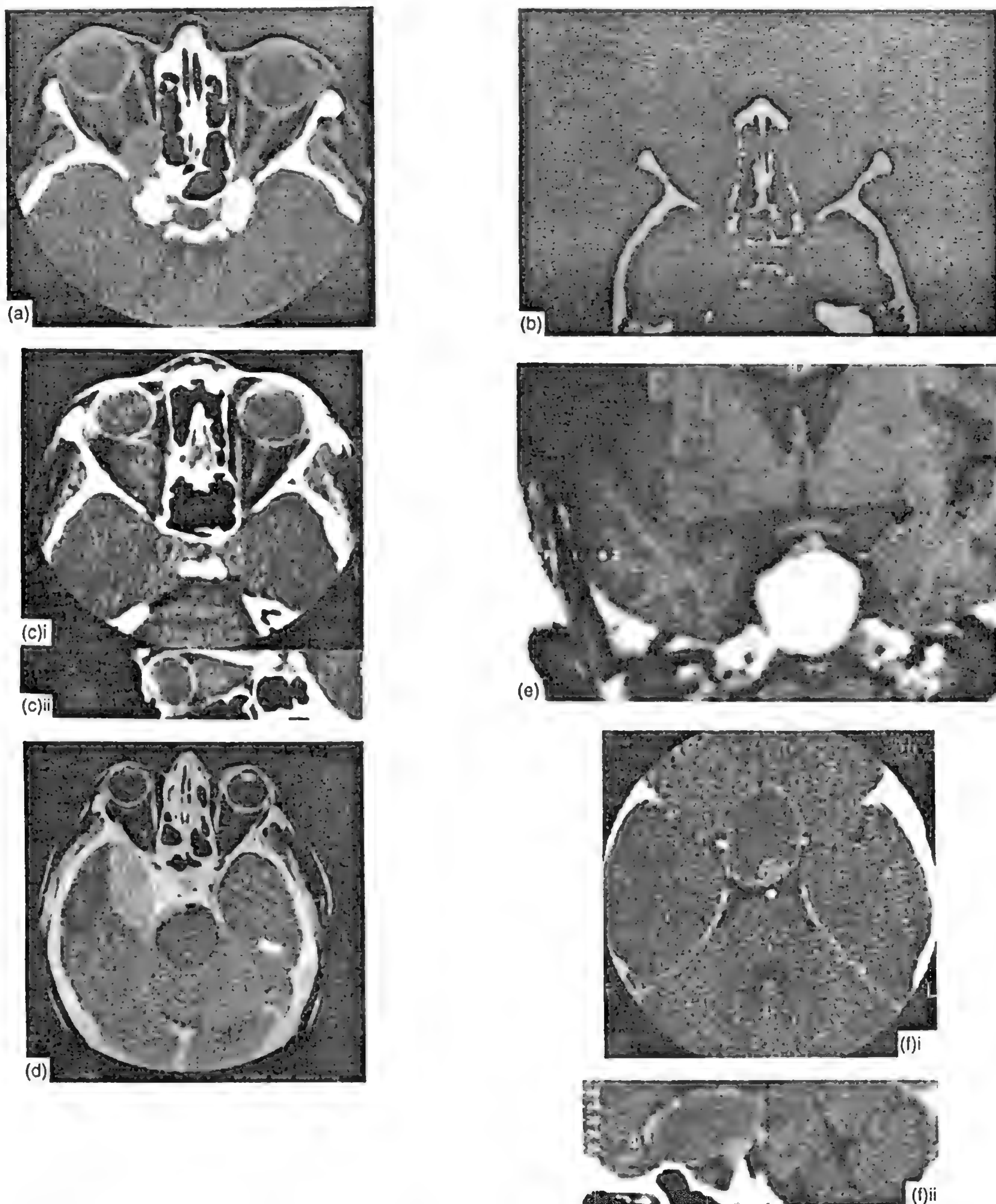
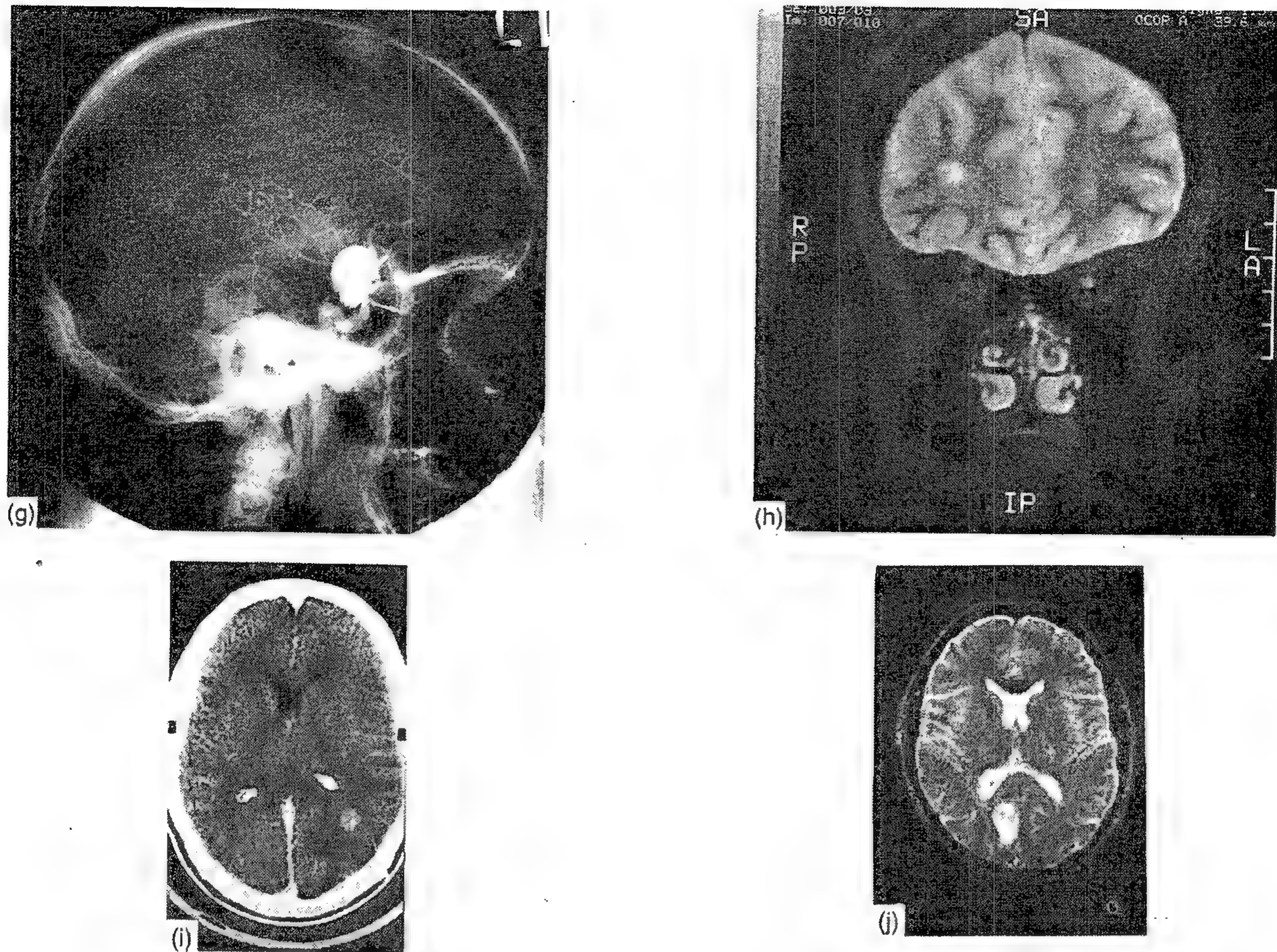


Fig. 3.11. Leziuni ale căilor vizuale: *a* - meningiom orbital: CT la o femeie de 45 de ani cu exoftalmie progresivă și pierderea vederii la ochiul stâng; *b* - boală oculară distiroidiană: CT orbitală axială la o femeie de 34 de ani, cu exoftalmie bilaterală, edem papilar și pierderea vederii prin compresia nervilor optici de către mușchii oculari edemațiați și infiltrați; *c* - gliom de nerv optic- CT la un copil de 14 ani cu scăderea progresivă a acuității vizuale la ochiul stâng. *i* - TC axială prin partea mijlocie a orbitei; *ii* - CT sagitală prin nervul optic; *d* - meningiom paraselar: CT la o femeie de 50 de ani cu meningiom de aripă sfenoidală extins la nervul optic stâng și la sinusul cavernos; *e* - adenom hipofizar: RMN la o femeie de 37 de ani cu hemianopsie bitemporală produsă prin extensia superioară a unui prolactinom hipofizar- chiasma este tensionată pe partea superioară a tumorii; *f* - craniofaringiom: CT la un bărbat de 25 de ani cu întârzierea creșterii și dezvoltării sexuale, atrofie optică și hemianopsie bitemporală; tumora chistică ocupă porțiunea supraselară și provine din hipotalamus; *i* - CT axială; *ii* - reconstrucție sagitală.





**Fig. 3.11 (continuare)** *g* - anevrism carotidian: angiogramă la o femeie de 65 de ani cu scădere progresivă a acuității vizuale prin anevrism supraselar gigant care comprimă chiasma; *h* - scleroză multiplă: RMN coronală prin lobii frontali la un pacient de 28 de ani cu nevrită optică stângă; leziuni cu semnal înalt se văd în nervul optic și în substanța albă emisferică; *i* - gliom: CT la un bărbat de 46 de ani cu crize epileptice, hemianopsie homonimă stângă și dispraxie de îmbrăcare; gliom malign care interesează radiația optică dreaptă; *j* - infarct cerebral: RMN axială la o femeie de 56 de ani cu hemianopsie homonimă dreaptă cu debut brusc; este un infarct cerebral în teritoriul arterei cerebrale posterioare produs prin embolizare din atrul stâng.

**Tabelul 3.6. Edemul papilar; cauze și caracteristici**

	Congenital	Edem papilar	Papilita	Ischemie
Lateralitate	Unilateral sau bilateral	Bilateral	Unilateral	Unilateral
Acuitate	De obicei normală	Normal până în stadiile avansate	Pierdere precoce	De obicei afectată
Vederea colorată	De obicei normală	Normală	Pierdere precoce	Pierdere precoce
Pupile	Normale	Normale	DPAR <sup>a</sup>	DPAR <sup>a</sup>
Câmpul vizual	Normal / pierdere variabilă	Mărirea petei oarbe	Scotom central	Defect altitudinal
Papila	Vase anormale ca mărime, formă	Edem	Edem	Edem, palid
Fundul de ochi	Poate exista pigment coroidal	Normal	Normal	Modificări vasculare
Cauze comune		Tumori intracerebrale, intraorbitale, hematoame, ocluzii de sinusuri venoase, tromboză de venă retiniană, retenție de CO <sub>2</sub>	Nevrită optică	Hipertensiune, diabet, arterită

<sup>a</sup> DPAR, defect pupilar aferent relativ

Edemațierea papilei prin demielinizare, inflamație sau ischemie se numește papilită. Caracteristicile sunt similare edemului papilar, dar pierderea acuității vizuale și a câmpului vizual sunt mai importante.

Atrofia optică poate fi consecința unei varietăți de afecțiuni ale papilei; discul devine alb și ceros prin glioză, pierdere axonală și reducerea vascularizației. Marginile papilei rămân bine delimitate și vasele retiniene sunt normale. Dacă atrofia a fost precedată de edem

papilar, marginile acesteia pot fi estompate iar vasele retiniene pot fi fibrozate (atrofie optică poststază).

### Boli demielinizante

Sunt unele dintre cele mai frecvente cauze de leziuni ale nervului optic și afectează de obicei tinerii; este adesea primul semn al sclerozei



multiple. Demielinizarea este parcellară, poate afecta orice zonă a nervului optic, iar în cazurile acute, papila poate fi edemațiată. Atrofia o succede într-un stadiu ulterior. Durerea oculară este frecvent prezentă și este accentuată de mișcările oculare. Poate apărea orice grad de pierdere a vederii, iar defectul obișnuit de câmp vizual este scotomul central, cu pierderea în mod particular a vederii colorate. Conducerea impulsului nervos prin segmentele demielinizate ale nervului optic este foarte sensibilă la variații mici de temperatură și pacienții observă adesea o deteriorare marcată a vederii la efort sau la încălzire externă (fenomenul Uthoff). În pofida severității inițiale, majoritatea pacienților prezintă o bună recuperare funcțională în câteva săptămâni. Totuși, în decurs de 5 ani, două treimi vor dezvolta și alte semne de scleroză multiplă. Potențialele evocate corticale la un stimul standard sunt întârziate semnificativ (vezi subcapitolul 2.3) și această anomalie constituie baza unui test sensibil în scleroza multiplă. El poate fi pozitiv chiar la pacienți fără simptome vizuale.

### Leziuni compresive și infiltrative

Compresia tumorală a nervului optic este de regulă extrinsecă și afectează partea posterioară a nervului, lângă gaura optică. Pot apărea exoftalmie și oftalmoplegie. Cele mai comune cauze sunt meningioamele cu originea în teaca nervului sau în marginile canalului optic, limfoame, plasmocitoame, carcinoame nasofaringiene sau metastaze. Carcinoamele metastatice pot infiltra orbita și produc neuropatie optică indolentă progresivă fără exoftalmie. În boala oculară distiroidiană compresia nervului se poate produce prin hipertrofierea semnificativă a mușchilor extraoculari. În interiorul cutiei craniene nervul optic poate fi comprimat direct sau indirect la nivelul marginilor rigide ale durei prin leziuni ca meningioame, adenoame hipofizare, anevrisme carotidiene sau artere carotide ectatice. Compresiuni intrinseci apar în gliomul de nerv optic, o tumoră care apare în copilărie și este asociată frecvent cu neurofibromatoza.

### Leziuni inflamatorii

Inflamația acută sau cronică a sinusurilor etmoidale și sfenoidale se poate extinde la orbită, constituind o cauză rară de nevrită optică. Infecțiile fungice ca mucormicoza sau aspergiloza, care afectează diabeticii și persoanele imunocompromise, tind să aibă această localizare ca și granulomatozele din sarcoidoză și granulomatoza Wegener. În interiorul cutiei craniene, unul sau ambii nervi optici pot fi afectați într-o meningită cronică bazală produsă de infecții ca tuberculoza, sifilisul, criptococoza. Nervii optici pot fi afectați prin infecții virale specifice ca herpesul zoster sau consecutiv unor reacții imunologice secundare infecției virale sau vaccinării.

### Leziuni vasculare (neuropatia optică ischemică)

Această cauză frecventă afectează de regulă pacienții vârstnici cu boală degenerativă arterială sau cu arterită craniană. Extremitatea anterioară a nervului optic este o arie vulnerabilă datorită vascularizației deficitare prin arterele ciliare posterioare. Scăderea acuității vizuale este rapidă și indolentă, iar discurile optice apar edemațiate și palide. În varianta nonarteritică deficitul de câmp vizual este adesea altitudinal și parțial iar acuitatea vizuală centrală poate fi păstrată. În varianta arteritică, pierderea vederii este adesea totală. În ambele

variante există tendința extinderii la ochiul contralateral, după un scurt interval. Tratamentul cu doze mari de corticoizi pare să suprimă procesul arteritic și să prevină afectarea ochiului contralateral, dar are un efect minim în variantele nonarteritice.

### Ambliopiile toxice și nutriționale

Aceste afecțiuni sunt caracterizate prin absența durerii, progresie lentă, pierderea bilaterală a vederii reprezentată prin scăderea acuității, scotom central și centrocecal și un grad variabil de atrofie optică. Ele apar în malnutriții generalizate sau în caz de deficiențe specifice (vitamina B<sub>1</sub>, B<sub>12</sub>, sau deficit de foliați). Sindromul poate fi consecința expunerii cronice la o varietate de substanțe toxice sau medicamente ca: alcool (adesea în combinație cu abuzul de tutun), etambutol, izoniazidă, hidroxichinolone halogenate, clorpropamidă, cloramfenicol, streptomycină, D-penicilamină, ergotamină, digitală și metale grele.

### Atrofia optică ereditară

Există mai multe variante de atrofie optică ereditară, dintre care cea mai bine caracterizată este atrofia optică Leber. Aceasta provoacă pierderea severă a vederii la pacienți tineri în plină stare de sănătate, începând din decada a doua de vârstă. Aproximativ 85% dintre pacienți sunt bărbați și 18% dintre femeile purtătoare sunt afectate. Debutul poate fi acut și unilateral. În stadiile inițiale discurile optice pot fi edemațiate, cu arteriolele retiniene tortuoase și teleangiectazii precapilare, dar atrofia optică devine evidentă în curs de câteva luni. Boala este moștenită pe linie feminină, iar transmiterea este legată de o mutație la nivelul ADN-ului mitocondrial. Au fost identificate trei astfel de mutații la familiile afectate. Boala progresează până la pierderea completă a vederii centrale, dar produce rareori orbire completă. Nu există tratament care să împiedice progresia bolii. Ocazional apar și alte simptome și semne neurologice ca distonie, ataxie sau de afectare a tractului corticospinal.

Au mai fost descrise și alte tipuri de atrofie optică ereditară, transmise autosomal dominant.

### Chiasma optică

Axonii proveniți de la porțiunile nazale ale retinei, care se încrucișează la nivelul chiasmei, prezintă un risc crescut de afectare în leziuni compresive. Multe leziuni afectează, de asemenea, și axonii neîncrucișați și pierderea acuității vizuale este regula, spre deosebire de leziunile cortexului occipital, în care acuitatea vizuală este păstrată. Defectul clasic în leziunile chiasmatică este hemianopsia bitemporală cu demarcare netă la nivelul meridianului vertical. Majoritatea pacienților au atrofie optică.

Leziunile centrale produc o afectare simetrică de câmp vizual care interesează ambii ochi în mod egal, dar există două varietăți importante în caz de leziuni plasate excentric: o leziune la joncțiunea nervului optic cu chiasma poate produce un scotom central ipsilateral și cvadrananopsie temporală superioară la ochiul contralateral. O leziune care afectează partea laterală a chiasmei poate produce afectarea nazală și centrală a câmpului vizual ipsilateral și cvadrananopsie temporală superioară la ochiul contralateral. Majoritatea leziunilor importante care afectează chiasma sunt compresive, iar caracteristicile principale sunt arătate în tabelul 3.7.



Tabelul 3.7. Leziunile chiasmei optice

	Debut	Câmp vizual	Discul optic	Trăsături asociate	Tratament
Hipofizare	Adulți	Hemianopsie bitemporală	Atrofie	Endocrine, prolactină, STH <sup>a</sup> , ACTH <sup>b</sup>	Chirurgical, bromocriptină, radioterapie
Meningiom paraselar	Adulți, F > B	Hemianopsie bitemporală asimetrică	Atrofie	Nu prezintă	Chirurgical
Craniofaringiom	Orice vârstă	Hemianopsie bitemporală omonimă	Atrofie, edem papilar (copii)	Întârzierea creșterii și dezvoltării sexuale	Chirurgical, radical sau paleativ, radioterapie ?
Gliom de nerv optic / chiasmatic	Copii	Variabil	Atrofie	Neurofibrom	Creștere foarte lentă, posibil radiosensibil
Anevrism carotidian	Vârstnici, F > B	Sindrom chiasmatic lateral	Atrofie (tardivă)	Durere, rar HSA <sup>c</sup>	De obicei conservator, ligatură carotidiană ?

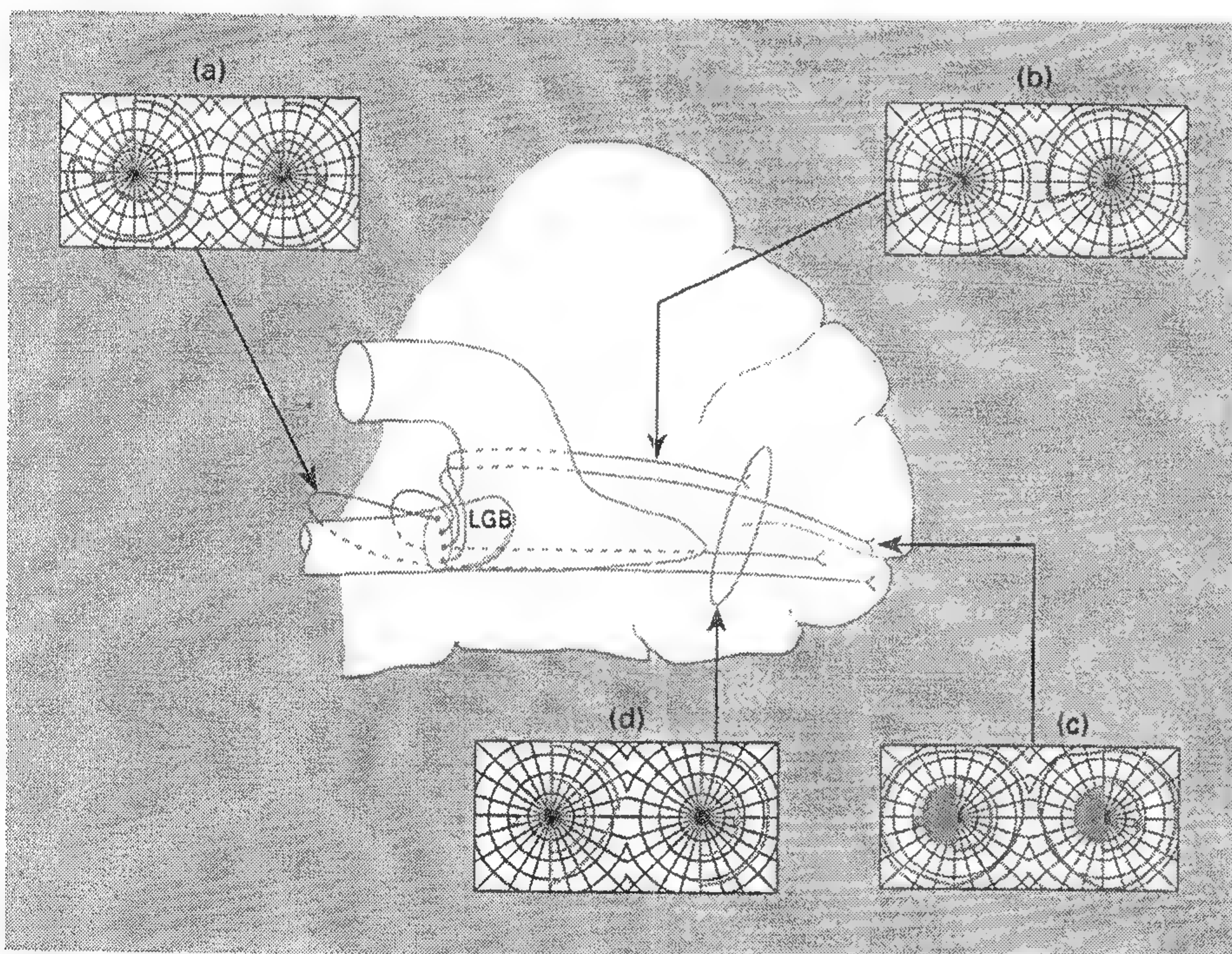
<sup>a</sup> STH, hormon de creștere<sup>b</sup> ACTH, hormon adrenocorticotrop<sup>c</sup> HSA, hemoragie subarahnoidiană

Fig. 3.12. Emisfera cerebrală dreaptă în vedere medială pentru a prezenta căile geniculocalcarine și defectele de câmp vizual produse prin leziuni la diferite nivele: *a* - leziune care afectează fibrele inferioare ale radiației optice drepte în traiectul lor în jurul cornului temporal al ventriculului lateral - cvadrananopsie superioară stângă; *b* - leziune care afectează fibrele superioare ale radiației optice drepte în lobul parietal posterior - cvadrananopsie inferioară stângă; *c* - leziune localizată la nivelul cortexului calcarin-scotoame hemianopsice homonime stângi; *d* - leziune subcorticală care afectează radiația optică posterioară - hemianopsie homonimă stângă totală.

Adenoamele hipofizare sunt cel mai frecvent tip de tumoare; se prezintă cu pierdere de câmp vizual indolentă, cu sau fără manifestări endocrine. Dintre tumorile secretante de hormoni, prolactinoamele sunt cele mai frecvente, urmate de adenoamele acidofile care produc acromegalie și adenoamele bazofile care produc sindrom Cushing. Adenoamele nesecretante sau alte leziuni hipofizare distructive se pot prezenta cu semne de hipopituitarism.

Meningioamele apar în majoritatea cazurilor la femei de vârstă medie și se prezintă cu pierdere asimetrică, nedureroasă de câmp vizual, dar fără tulburări endocrine. Craniofaringioamele iau naștere din resturi embrionare, și pot apărea la orice vârstă. Sunt situate mai frecvent supraselar decât în interiorul fosei pituitare și se manifestă prin semne hipotalamice cum ar fi întârzierea creșterii și dezvoltării sexuale, diabet insipid sau hipersomnie. La copii tind să obstrueze ventriculul trei și să producă hidrocefalie.

Anevrismele porțiunii terminale a arterei carotide determină pierderea vederii prin compresia părții laterale a chiasmei. Durerea intermitentă apare adesea, dar ruptura și hemoragia subarahnoidiană sunt rare. Alte procese expansive care apar în această regiune sunt pinealomul ectopic (disgerminom), cordonul, gliomul intrinsec sau hamartomul chiasmatic, microgliomul hipotalamic și granulomul din sarcoidoză.

Radiografia simplă de fosă hipofizară nu mai este de actualitate în investigarea hipofizei sau a leziunilor paraselare, locul ei fiind luat de TC, suplimentată în unele cazuri de RMN. Imaginile tomografice moderne cu substanță de contrast demonstrează și diferențiază adenoame, meningioame și craniofaringioame. Angiografia poate fi necesară pentru confirmarea unui anevrism.



### Tratamentul leziunilor chiasmatic

O varietate de tratamente medicale și chirurgicale sunt acum accesibile pentru compresiile chiasmatic în funcție de localizarea și mărimea tumorii, severitatea deficitului vizual și tipul de tulburare endocrină. Pentru prolactinoame s-a arătat că bromocriptina scade volumul tumoral și nivelul prolactiniei, oferind posibilitatea unui control medical pe termen lung. Este posibil ca somatostatina să furnizeze o opțiune terapeutică asemănătoare pentru adenoamele secretante de STH.

Abordul neurochirurgical clasic pentru tumorile hipofizare și parahipofizare este prin craniotomie subfrontală. Aceasta este încă indicată pentru meningioame și pentru unele tumori hipofizare cu extensie superioară semnificativă. Craniofaringioamele pot fi tratate prin excizie radicală sau printr-un procedeu mai conservator cum ar fi drenajul chistic sau șuntarea. Totuși, pentru majoritatea adenoamelor hipofizare tratamentul chirurgical de elecție rămâne excizia transsfenoidală. Acest tip de abord determină o morbiditate scăzută față de craniotomie și este aplicabil mai ales la vârstnici. Riscul de recurență este scăzut dacă operația este urmată de radioterapie. Tratamentul chirurgical în tumorile hipofizare are ca obiectiv principal prevenirea pierderii ulterioare a vederii; la mulți pacienți se observă o ameliorare rapidă și susținută după cura chirurgicală, mai ales dacă tumora este formată din țesuturi moi sau este hemoragică. De regulă este necesar un tratament hormonal substitutiv permanent.

### Tractul optic

Leziunile tractului optic sunt rare, cele mai frecvente fiind craniofaringiomul, un adenom hipofizar cu topografie anormală sau secundare chirurgiei hipofizare. Defectul de câmp vizual este homonim, dar incongruent, afectarea vederii la cei doi ochi fiind de grade diferite. Atrofia optică este frecventă și servește la diagnosticul diferențial cu o leziune emisferică. Poate exista un defect pupilar aferent la ochiul contralateral leziunii.

### Radiația optică: lobul parietal

Tumorile cerebrale sunt cel mai frecvent tip de leziune în această arie. Ele sunt de obicei glioame maligne, dar pot apare și metastaze sau meningioame. Leziunile vasculare includ hemoragia cerebrală spontană și infarctul cerebral de graniță care afectează zona situată între teritoriile celor trei artere cerebrale principale. Toate aceste leziuni tind să afecteze fibrele superioare ale radiației optice, producând cvadranopsie homonimă inferioară (fig. 3.12,b). În caz de tumoare, defectul de câmp vizual se poate mări treptat pentru a deveni complet, iar nistagmusul optokinetic este abolit frecvent la urmărirea unei ținte de partea leziunii. În plus față de deficitul vizual pot exista manifestări de hipertensiune intracraniană și de epilepsie. Pacienții pot prezenta și alte defecte de vedere perceptuale de tip integrativ care reflectă funcțiile diferite ale celor două emisfere. Leziunea emisferei dominante (de obicei stânga) produce dislexie, disgrafie, discalculie, dezorientare dreapta – stânga și agnozie digitală. Pe partea nedominantă pacienții au anosognozie stângă, dezorientare spațială cu dificultate în găsirea traseelor obișnuite și apraxie de îmbrăcare, elemente care se adaugă la hemianopsia homonimă stângă.

### Radiația optică: lobul temporal

Leziunile posterioare ale lobului temporal pot întrerupe fibrele inferioare ale radiației optice, determinând cvadranopsia homonimă inferioară (fig. 3.12,a). În emisfera dominantă pot apărea pierderea memoriei și disfazie. Tumorile intrinseci de tipul glioamelor pot avea grade variabile de malignitate și tind să producă crize parțiale complexe, un tip de epilepsie focală. Pacienții prezintă stări onirice cu pierderea parțială a conștienței și halucinații vizuale, formate sau neformate, automatisme motorii și fenomene de tip *déjà-vu* (vezi subcapitolul 4.1).

Alte tipuri de leziuni în lobi temporali sunt: abcese cu originea din urechea internă, malformații arteriovenoase și cavernoame. Radiația vizuală este de asemenea o localizare preferențială a plăcilor de demielinizare din scleroza multiplă, deși acestea pot fi asimptomatice. Compresia externă se poate produce prin meningiom, anevrism sau tumoră hipofizară.

### Cortexul vizual: lobul occipital

Leziunile cortexului calcarin (vizual) produc hemianopsie homonimă, adesea completă, dar cu păstrarea acuității vizuale centrale (maculare) (fig. 3.12,c). De obicei, acesta este un defect izolat, fără deficite motorii sau senzoriale. Reflexele pupilare la lumină sunt păstrate, iar nistagmusul optokinetic este normal bilateral. Leziunile mici pot produce defecte congruente sub formă de scotoame (identice la cei doi ochi). În leziunile occipitale poate să apară epilepsia focală, reprezentată prin halucinații vizuale neformate de tipul liniilor angulare, uneori colorate sau a scotoamelor luminoase similare aurei din migrene. Majoritatea leziunilor din această arie sunt ischemice (fig. 3.11, j): vascula-rizația provine din artera cerebrală posterioară, dar zona de graniță între acest teritoriu și cel al arterei cerebrale medii se află în vecinătatea polului posterior. Păstrarea vederii maculare, care este o caracteristică a leziunilor vasculare, se explică probabil prin această sursă alternativă de vascularizație a polului posterior, unde este reprezentat câmpul vizual central. Alte varietăți patologice includ meningiomul, gliomul și abcesul. Aneurismele muriforme în această regiune sunt rare, dar pot să apară angioame arteriovenoase și alte tipuri de malformații vasculare, inclusiv sindromul Sturge-Weber.

Ocluzia simultană sau succesivă a ambelor artere cerebrale posterioare produce hemianopsie homonimă bilaterală sau cecitate corticală. Vederea poate fi pierdută complet dar, mai frecvent, este păstrată o insulă centrală de câmp vizual. Reflexul fotomotor se menține normal. Acești pacienți pot avea semne de afectare ale ariilor adiacente ale cortexului cerebral, sub forma halucinațiilor vizuale și amneziei. Unii pot nega cecitatea (anosognozie).

Alte defecte vizuale mai rare care pot să apară la pacienții cu leziuni vasculare bilaterale includ pierderea vederii colorate (acromatopsie cerebrală), incapacitatea recunoașterii fizionomiilor (prosopagnozie) și dezorientare vizuală, în care pacientul este incapabil să aprecieze distanțe sau mărimi și are dificultate în fixarea și urmărirea obiectelor cu privirea (sindromul Balint). Aceste defecte arată de obicei lezarea ariilor de asociație vizuale sau a fasciculelor de asociație. Agnozia vizuală reală, în care pacientul își păstrează percepția vizuală normală dar este incapabil să recunoască obiectele sau funcția lor, este un defect foarte rar care apare ca un fenomen tranzitor în leziunile extensive ale emisferei dominante.



## Bibliografie

Glaser, J.S. (1990). *Neuro-ophthalmology*. Harper and Row, Maryland  
Walsh, F.B. and Hoyt, W.F. (1969). *Clinical neuro-ophthalmology*. Williams and Wilkins, Baltimore.

## 3.5. Nervul cranian VIII (acustico-vestibular)

P. RUDGE

(Traducerea: Mircea Oprică)

Nervul acustico-vestibular are două componente, părțile auditivă și vestibulară. Partea auditivă a nervului opt primește aferențe de la receptori senzoriali cohleari; toate fibrele nervului sunt mielinizate, iar mielina înconjoară atât corpii neuronali cât și axonii. Căile acustice centrale sunt complexe cu decusații multiple: sinapsele se fac în nucleii cohleari, complexul olivar superior, lemniscurile laterale, coliculii inferiori și corpii geniculați mediali. Există câteva arii corticale asociate cu auzul, inclusiv girii Heschl, la acest nivel menținându-se o organizare tonotopică precisă.

Nervul vestibular primește aferențe de la două tipuri de receptori, canalele semicirculare și organele otolitice (sacula și utricula). Accelerația angulară în cele trei planuri ale spațiului este detectată de canalele semicirculare care integrează parțial și semnalul privitor la viteza de mișcare. Accelerația lineară este detectată în planuri coronale și sagitale de către structurile otolitice. Există conexiuni extrem de complexe între deutoneuronii din nucleii vestibulari și musculatura somatică, mușchii extrinseci ai globilor oculari, cerebel și cortexul cerebral. În clinică, conexiunile cu mușchii extrinseci ai globilor oculari sunt cele mai importante, ele stând la baza reflexului vestibulo-ocular, care menține poziția relativă a ochilor în raport cu Pământul și a cărui modificare oferă indicii asupra localizării lezionale.

În plus față de cele două aferențe majore ale nervului opt, există eferențe atât spre organul cohlear cât și spre organul vestibular. Eferențele spre cohlee sunt în totalitate inhibitoare; au originea în complexul olivar superior și ajung la celulele cu cili, bilateral. 95% din toate fibrele eferente inervează celulele cu cili externe și pot fi importante în acordarea fină a răspunsului prin frecvență. Eferențele spre sistemul vestibular sunt excitatoare și inhibitoare; funcția lor este neclară.

## Simptome și semne datorate disfuncției nervului acustico-vestibular

### Sistemul auditiv

#### Simptome

Surditatea este trăsătura esențială a leziunilor cohleei sau ale căilor aferente. Aceasta poate fi unilaterală doar când procesul patologic afectează organul periferic, nervul acustic sau nucleul cohlear. Leziunile localizate mai central determină pierderea simetrică a auzului, dar aceste leziuni nu produc o surditate semnificativă. Deformarea auzului, cum ar fi tinnitusul, însoțește

frecvent afectarea cohleară, dar nici un simptom nu este caracteristic unor astfel de leziuni.

### Testarea funcției auditive

Prima etapă în investigarea unui pacient care acuză pierderea auzului este confirmarea acesteia. Aceasta se realizează prin audiometria cu conducere aeriană de tonuri pure, în care pulsuri de tonuri pure la intervale de octave (aproximativ 250–8000 Hz) sunt aplicate prin căști, cu variația intensității sunetului. Nivelul la care un ton începe să fie auzit reprezintă pragul auzului pentru această frecvență.

După confirmarea deficitului auditiv este importantă determinarea, prin teste cu diapazonul, dacă surditatea este de conducere sau neurosenzorială. La subiectul normal, celulele cohleare cu cili pot fi stimulate pe două căi: prin conducere aeriană sau osoasă. Prima poate fi testată prin plasarea unui diapazon de 256 sau 512 Hz în vecinătatea conductului auditiv extern. Undele de presiune formate în aerul din conductul auditiv determină vibrația membranei timpanice și a oscioarelor cu transmiterea undelor vibratorii sonore la cohlee. Conducerea osoasă poate fi testată prin plasarea unui diapazon în vibrație pe craniu, care transmite apoi semnalul vibrator direct la celulele cu cili. Deoarece conducerea aeriană este mai eficientă decât cea osoasă la indivizii normali, un diapazon în vibrație plasat lângă meatul acustic extern, până când sunetul nu mai este detectat, nu poate fi auzit dacă este plasat apoi pe craniu. O situație similară apare în cazul unui deficit neurosenzorial; anomalia afectează cohleea sau fibrele ei nervoase, iar aceasta nu alterează eficiența relativă a transducerii undelor sonore, pe cele două căi spre cohlee. Dimpotrivă, dacă există o anomalie a conductului extern cum ar fi prezența de cerumen sau afectarea oscioarelor ca, de pildă, otoscleroza, va fi afectată doar conducerea aeriană. În această situație sunetul va fi transmis mai bine prin conducere osoasă. Pentru detectarea clinică a acestui fenomen, diapazonul pus în vibrație este plasat în vecinătatea meatului acustic extern până când sunetul nu mai este auzit, apoi este plasat pe procesul mastoid. Sunetul va fi din nou auzit dacă există o deficiență de conducere. Acesta este testul Rinne. În mod similar, dacă un diapazon pus în vibrație este plasat pe dinți sau pe creștetul capului, sunetul va fi localizat pe linia mediană. Pe de altă parte, într-un deficit neurosenzorial unilateral, sunetul este auzit de partea îndemnă și este perceput atenuat sau neperceput de partea afectată. Acesta este testul Weber.

După efectuarea acestor teste clinice de bază, trebuie să fie clar dacă pacientul are surditate de conducere sau neurosenzorială. Surditatea de conducere nu va mai fi abordată ulterior, aceasta fiind preocuparea otologilor. În cazul existenței surdității neurosenzoriale, testele de intensitate a zgomotului, de adaptare și de audiometrie verbală vor ajuta la diferențierea unei surdități datorată pierderii funcției celulelor receptoare, ca, de exemplu, în boala Menière, de o surditate datorată unor leziuni retrocohleare cum ar fi tumorile de nerv acustico-vestibular. În continuare vor fi prezentate foarte succint testele folosite cel mai frecvent în această situație.

### Teste de recrutare (testul de alternare în balanță a zgomotului, nivelul de disconfort al zgomotului)

Zgomotul este o percepție dependentă în parte de intensitatea stimulului. La subiecții normali, un ton de o anumită intensitate aplicat la nivelul unei urechi poate fi potrivit în ceea ce privește zgomotul cu un ton de intensitate similară aplicat la nivelul celeilalte urechi. S-ar putea crede că dacă un subiect are un



deficit de auz unilateral, un ton va părea la fel de puternic pentru cele două urechi (una normală, cealaltă afectată) dacă intensitatea aplicată de partea urechii afectate va fi mai mare decât cea de la nivelul urechii indemne, proporțional cu deficitul auditiv. Acesta este cazul în toate surditățile de conducere și în unele retrocochleare, dar nu este valabil și pentru surditatea de tip cohlear, unde creșterea zgomotului cu intensitatea este mai mare decât cea anticipată. Acesta este fenomenul de recrutare și constituie motivul pentru care persoanele vârstnice care suferă de presbiacuzie roagă interlocutorul să vorbească mai tare, motivând scăderea auzului pentru ca, apoi, când se dă curs cererii, să afirme că nu este nevoie să se țipe chiar așa !

Fenomenul de recrutare poate fi evaluat prin două metode. Una este testul de alternare în balanță. Acesta poate fi utilizat doar în cazurile de surditate unilaterală: un ton de o anumită intensitate este aplicat la urechea normală și pacientul încearcă să-l echivaleze cu un ton de aceeași frecvență aplicat la urechea afectată. Acesta este repetat cu diferite intensități și frecvențe. În surditatea de origine cohleară se produce recrutarea; într-adevăr, în unele cazuri la intensități mari, tonul pare mai puternic de partea urechii afectate, așa-numita suprarecrutare. Dimpotrivă, în unele cazuri de afecțiuni retrocochleare nu apare recrutarea; poate să apară chiar reversul, astfel că rata creșterii zgomotului o dată cu creșterea intensității scade. A doua metodă, aplicabilă în toate cazurile de surditate, inclusiv în cele bilaterale, este folosirea unor niveluri de zgomot care produc disconfort. În această tehnică, intensitatea tonului este crescută până când produce disconfort. Acest nivel este remarcabil de constant la subiecții normali și la cei cu scăderea numărului de celule receptoare, valoarea lui fiind de aproximativ 100 dB. Nivelurile zgomotului care produc disconfort sunt crescute la mulți pacienți cu leziuni retrocochleare.

### Teste de atenuare a tonului

Dacă un ton este aplicat la o ureche normală la o intensitate mai mare decât cea prag, el va continua să fie auzit timp indefinit. În general, aceasta se întâmplă, de asemenea, în surditatea cohleară. Pe de altă parte, unii pacienți cu surditate retrocochleară sunt capabili să perceapă un ton pentru o perioadă scurtă de timp, iar intensitatea acestuia trebuie să fie crescută pentru a redobândi și menține percepția tonului. Aceasta se numește atenuarea tonului, iar gradul cu care trebuie crescută intensitatea constituie măsura ei. Atenuarea tonului poate fi marcată în unele leziuni retrocochleare, dar nu în toate.

### Audiometria verbală

Capacitatea de a discrimina cuvinte echilibrate fonetic poate fi determinată prin audiometria verbală de rutină în care liste de cuvinte sunt prezentate la diferite intensități. Astfel, este posibil să se determine intensitatea la care toate cuvintele sunt identificate corect și să se realizeze un grafic-scor al intensității (audiogramă verbală). Deși discriminarea verbală este frecvent afectată în leziunile cohleare, afectarea este crescută disproporționat în leziunile retrocochleare. Într-adevăr, în leziunile retrocochleare, discriminarea verbală scade uneori la intensități mari, în loc să se îmbunătățească. Acesta este fenomenul cunoscut sub denumirea de "roll-over".

### Reflexul stapedian

Dacă un ton de intensitate mare este aplicat unilateral, mușchiul stapedius se contractă bilateral, tensionând membrana timpanică și modificându-i conductanța. Reflexul depinde de cohlee și de nervul acusticovestibular pentru componenta aferentă, și de nervul facial pentru componenta eferentă, conexiunile între cei doi nervi realizându-se în trunchiul cerebral. La subiecții normali, reflexul este obținut, de regulă, pentru frecvențe de 4 kHz sau mai mici, la intensități de 85–100 dB. Dacă tonul este menținut timp de 10 secunde, contracția reflexă prezintă o mică atenuare la frecvențe de 500 și 1000 Hz, dar există o atenuare notabilă la 2000 și 4000 Hz.

Surditatea cohleară produce modificarea minimă a pragului reflexului stapedian datorită recrutării și nu prezintă atenuare anormală peste 10 secunde. Pe de altă parte, leziunile retrocochleare, ca neurinoamele de acustic, cresc în mod caracteristic pragul reflexului și produc atenuarea lui patologică.

### Potențialele evocate auditive de trunchi cerebral

Activitatea neuronală generată ca răspuns la un stimul de foarte scurtă durată (*click*) și înregistrată prin electrozi de scalp poate fi scoasă din zgomotul de fond (activitatea electroencefalografică) prin tehnici de suprapunere și mediere algebrică a răspunsurilor, luând drept  $T_0$  momentul aplicării *click*-urilor ("*averaging techniques*"). În primele 10 ms după  $T_0$  (*click*) apar o serie de componente ale răspunsului evocat auditiv generate în nervul acustic și în căile auditive ale trunchiului cerebral. Acestea sunt numerotate convențional *I* (nerv auditiv, porțiunea distală), *II* (nerv auditiv porțiunea proximală și nucleii cohleari), *III* (corpul trapezoid sau complexul olivar superior; unii susțin și participarea nucleului cohlear), *IV* (nucleii lemniscului lateral) și *V* (coliculul inferior) (fig. 3.13). Componentele *VI* și *VII* precum și undele tardive sunt generate în structurile diencefalice și corticale. Undele apărute după componenta *VIII* sunt clasificate după latență în componente medii și tardive.

Potențialele evocate de trunchi cerebral s-au dovedit a fi valoroase pentru diagnosticul a două categorii de boli și anume surditatea și unele suferințe neurologice ca scleroza multiplă și coma. Vom limita discuția la prima categorie, surditatea. Dacă un *click* de intensitate înaltă este utilizat ca stimul auditiv, efectul recrutării va fi minim; este cazul leziunilor cohleare, de exemplu al bolii Menière, unde apar modificări minime în componentele potențialelor evocate auditive de trunchi cerebral dacă scăderea auzului nu este prea severă (mai mare de 70 dB). Pe de altă parte, în deficitul auditiv datorat leziunilor retrocochleare, în care nu apare recrutarea, ca în neurinoamele de nerv acustic, se produc modificări marcate ale potențialelor evocate auditive de trunchi cerebral: acestea pot consta din pierderea tuturor componentelor de partea afectată, cu excepția componentei *I*, întârzierea marcată a componentei *V* sau creșterea semnificativă a intervalului *I-V* în comparație cu partea normală. Deosebit de interesant este faptul că potențialele evocate auditive sunt frecvent anormale în leziunile retrocochleare, chiar dacă scăderea auzului se însoțește de recrutare, ceea ce sugerează că ipoteza conform căreia gradul de recrutare diferențiază leziunile periferice de cele retrocochleare este falsă. Dar chiar și în această situație testul este extrem de valoros (a se vedea subcapitolul 2.3).



## Electrocochleografia

Potențialul de acțiune al nervului acustico-vestibular este mic și este greu detectabil cu electrozi plasați pe scalp. Plasarea unui ac-electrod pe peretele medial al urechii medii, prin membrana timpanică, permite înregistrarea unui amplitudinal potențial de acțiune al nervului acustico-vestibular și a potențialelor cohleare microfonice și de sumă. Această tehnică este utilă pentru identificarea componentei I a potențialelor evocate auditive de trunchi cerebral și pentru studiul morfologiei componentei I în diferite situații, inclusiv în neurinoamele de acustic și în boala Ménière.

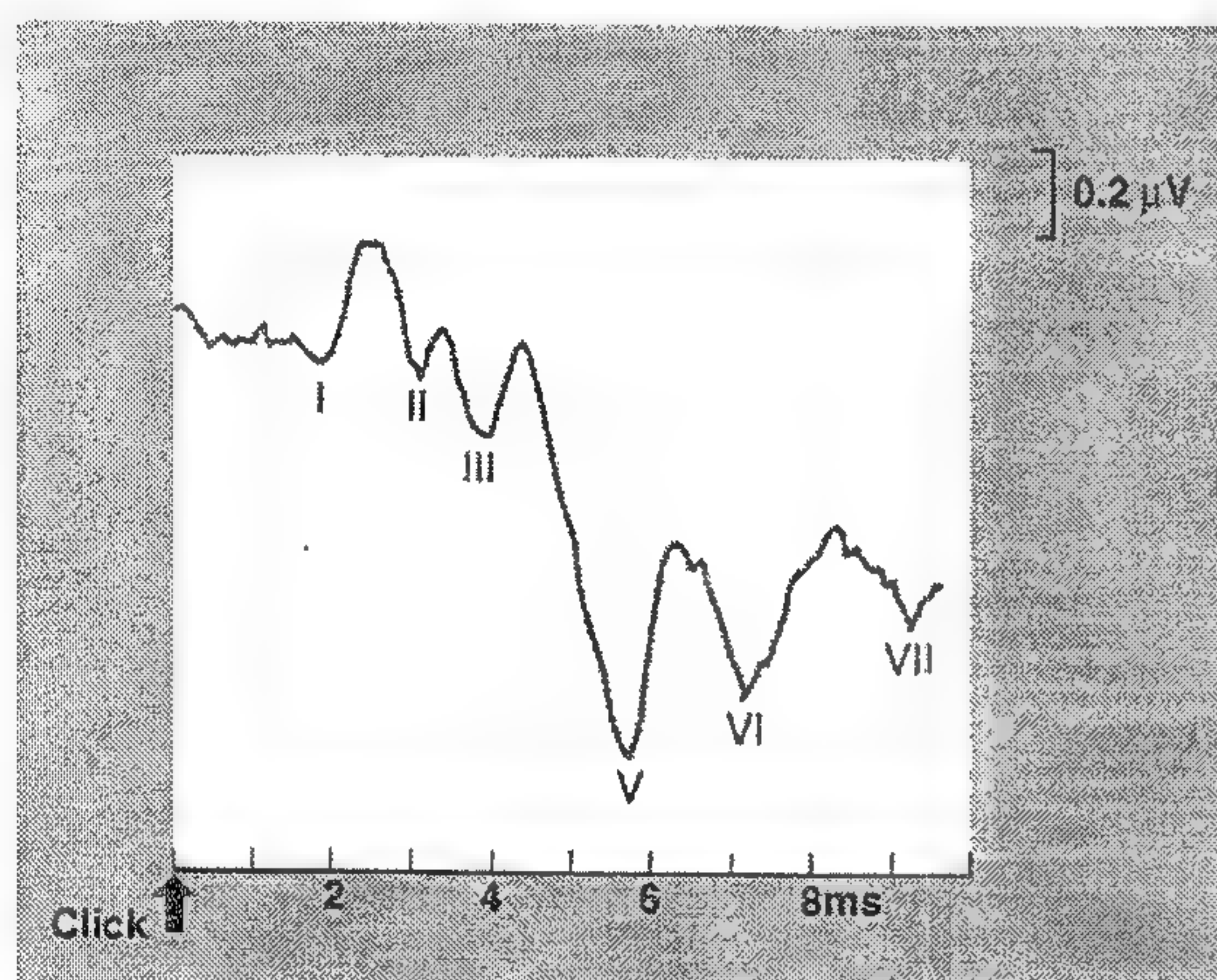


Fig. 3.13. Potențialele evocate auditive de trunchi cerebral la un subiect normal. Un stimul este aplicat în dreptul săgeții. Deflexiunea inferioară arată că electrodul de pe vertex este pozitiv, relativ cu electrodul mastoidian ipsilateral. Filtrul de tip *high-pass* este astfel aranjat pentru a accentua componenta V. Componentele I - V își au originea în nervul acustic și în structurile trunchiului cerebral (v. textul). Notă: aparatele comerciale au polaritatea și caracteristicile filtrelor variabile. Click=stimul.

## Emisiile acustice auditive (ecouri)

În 1978, Kemp a descoperit că aplicarea unui ton pur la o ureche normală permite înregistrarea unui răspuns mecanic de frecvență similară la nivelul meatului extern, sub forma unui ecou (fig. 3.14). Se pare că acest răspuns necesită integritatea receptorului cohlear, în special a celulelor ciliate externe care au o supleere eferentă importantă. În practică, înregistrarea emisiei acustice devine tot mai importantă; absența unui ecou la o anumită frecvență demonstrează disfuncția celulelor ciliate din porțiunea cohleei care ar trebui să răspundă la frecvența respectivă. Este important de știut că la unii pacienți cu tumori de nerv acustic, ecoul este absent, posibil din cauza compresiei cu interesarea irigației cohleare, deși afectarea componentei eferente cohleare poate reprezenta o explicație alternativă.

## Sistemul vestibular

### Simptome

Lezarea receptorilor vestibulari sau a conexiunilor lor neuronale determină o neconcordanță a aferențelor între acestea (așa-numita neconcordanță de tonus) cu alți receptori implicați în

orientarea spațială cum sunt vederea, sensibilitatea proprioceptivă și kinestezică. Aceasta determină o senzație neplăcută de dezechilibru și vertijă care, în situații extreme, produc greață și vomă; pacientul este refractar la mișcare și preferă să stea la pat. Leziunile sunt de obicei distructive și efectele lor sunt rapid compensate central, astfel încât pacientul devine asimptomatic după o perioadă de câteva săptămâni. În mod excepțional, compensarea care depinde de structurile din trunchiul cerebral, inclusiv nucleii olivari și cerebelul, este incompletă și simptomele persistă.

## Nistagmusul

Nistagmusul spontan, care apare sub diferite forme, produce confuzii în rândul clinicienilor, dar este un semn extrem de util al disfuncției vestibulare. Vom începe discuția noastră cu nistagmusul în plan orizontal. Convențional, direcția nistagmusului este dată de faza rapidă.

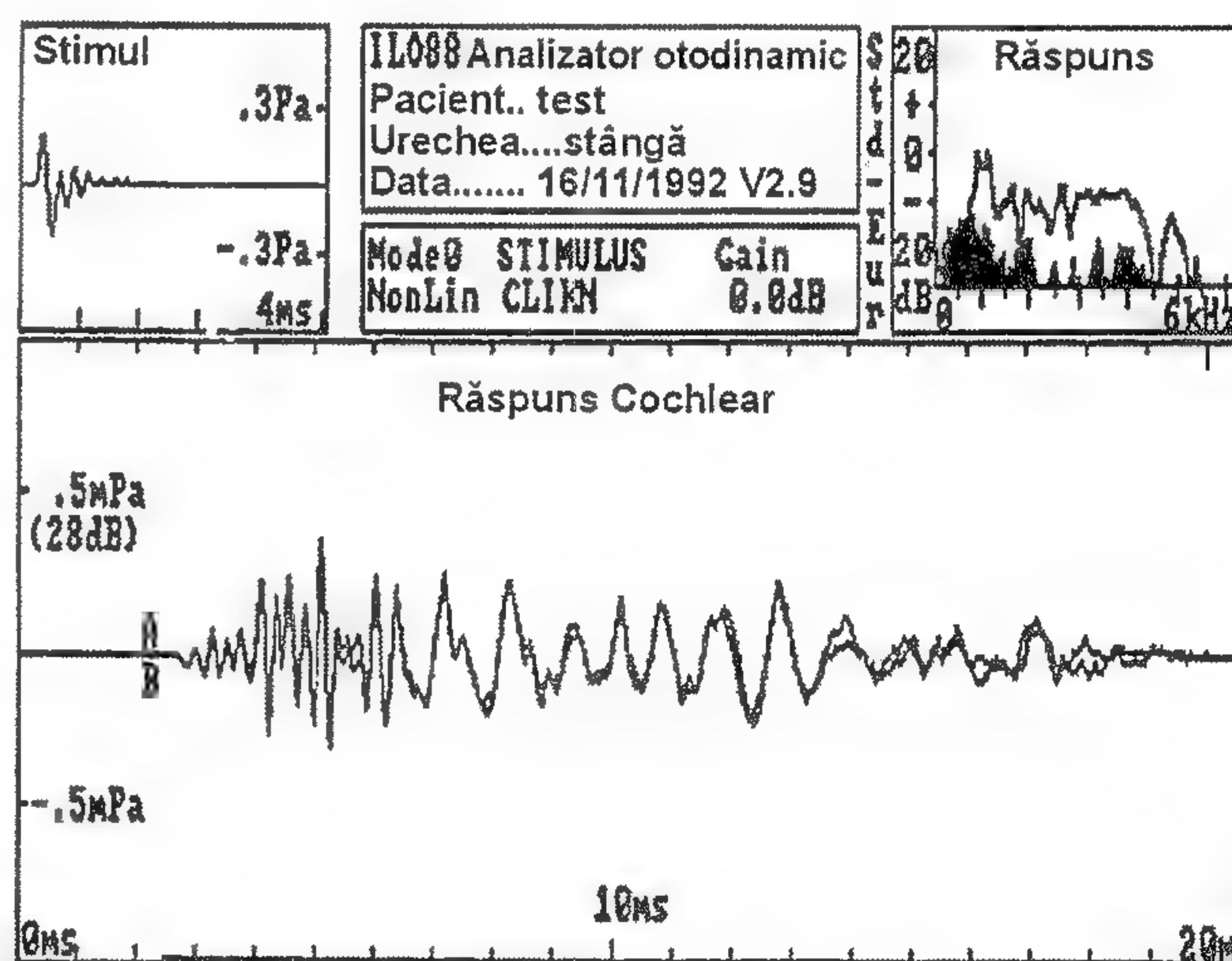


Fig. 3.14. Emisia otoacustică la un subiect normal. Stimulul este reprezentat în stânga sus. Răspunsul duplicat (A, B) este reprezentat dedesubt. Observați începutul ecoului la aproximativ 3 ms. Spectrul de putere al răspunsului este arătat în dreapta sus. Aria neagră este zgomotul obținut prin scăderea lui A din B. Aria albă este spectrul de putere al răspunsului cohlear. Un artefact al click-ului a fost eliminat din traseul prelucrat prin aplicarea unei ferestre rectangulare între 2,5 și 20 ms.

## Nistagmusul vestibular

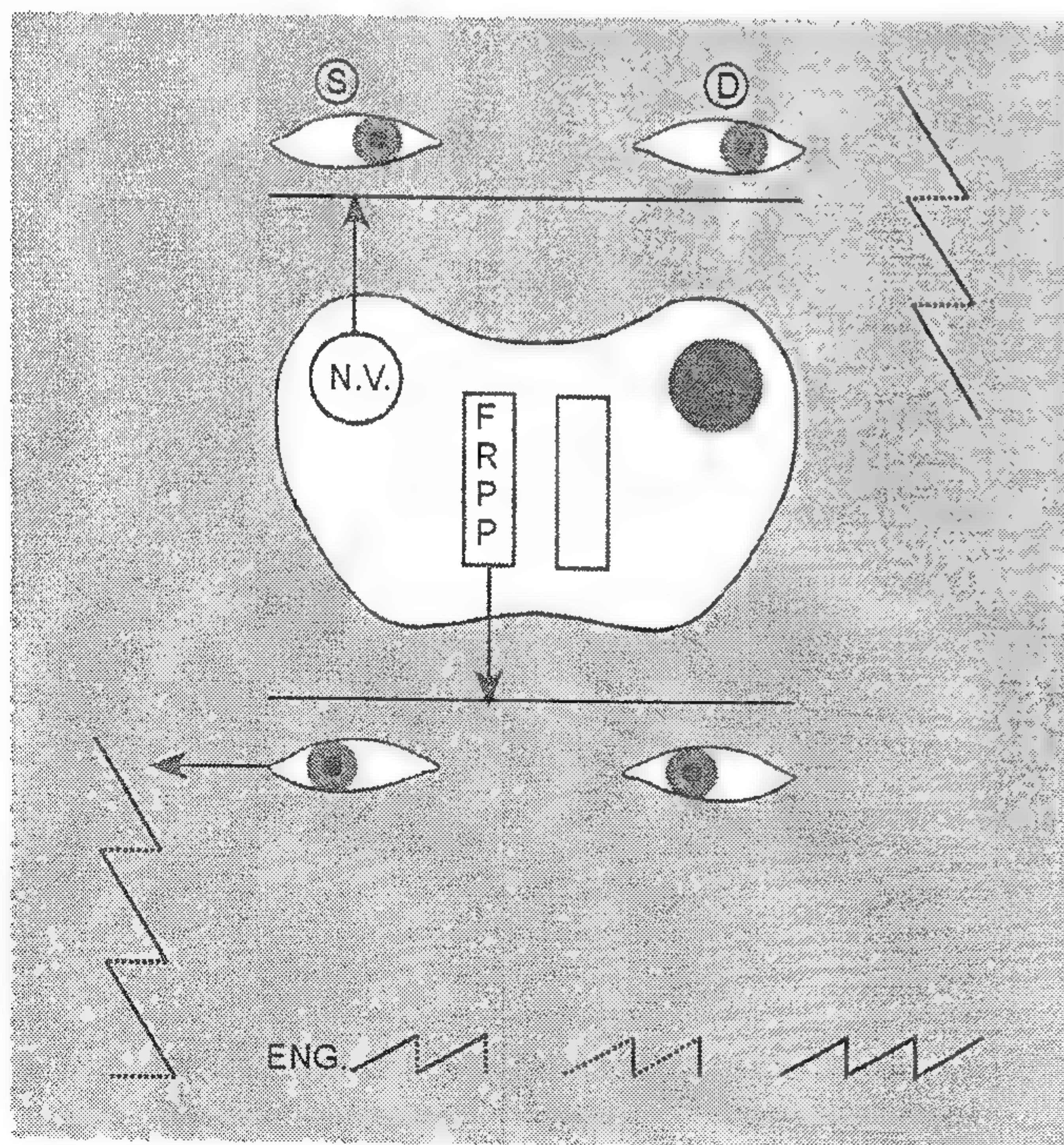
Aparatul și nucleii vestibulari sunt pereche, câte unul de fiecare parte a capului. Canalele orizontale și nucleii vestibulari cu care sunt conectate deplasează ochii printr-o mișcare lentă spre partea opusă. La subiectul normal forțe opuse și egale acționează asupra ochilor, poziția lor rămânând astfel centrală. Distrugerea organelor vestibulare, a nervilor sau a nucleilor de o parte determină o mișcare lentă a ochilor către partea respectivă (fig. 3.15). Acest fenomen se produce datorită acțiunii singulare și nebalansate a aparatului vestibular intact. Această acțiune este detectată rapid și o mișcare de sens opus este generată de un alt sistem, generatorul de secuse rapide situat în formațiunea reticulată pontină paramediană (FRPP). Această secusă rapidă este generată de formațiunea reticulată pontină paramediană



ipsilaterală. Astfel, într-o leziune vestibulară dreaptă ochii sunt deplasați lent spre dreapta, de către aparatul vestibular intact, iar apoi sunt deplasați rapid spre linia mediană sub influența formațiunii reticulate pontine paramediane. Repetiția acestora determină nistagmusul vestibular cu unda caracteristică, în formă de dinți de fierăstrău\* și cu faza rapidă către partea opusă leziunii.

### Noțiuni de fiziopatologie a nistagmusului

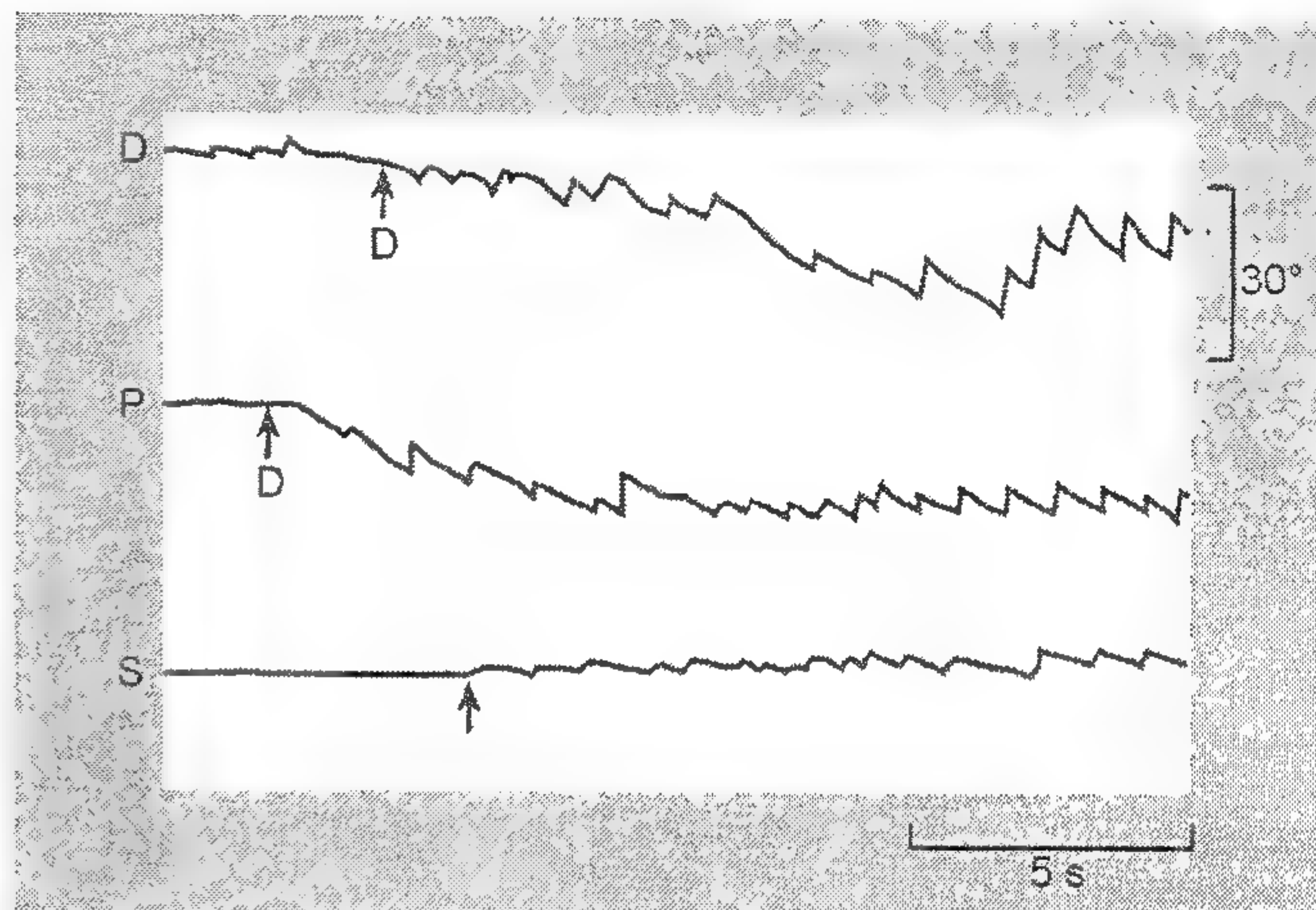
Nu toate tipurile de nistagmus au forma în dinți de fierăstrău. În unele tipuri componenta lentă este exponențială. Când ochii sunt deviați într-o parte, în orbită există forțe „vâscoase” și elastice care se opun devierii. Ca să se obțină o secusă mai rapidă este necesară inervarea mușchilor drepti orizontali cu un plus de activitate neuronală care să învingă inițial forțele „vâscoase” intraorbitale și apoi cu o inervație tonică crescută să învingă forțele elastice intraorbitale în vederea menținerii globilor oculari în poziția lor excentrică. Această activitate neuronală este realizată de celule fazice și celule tonice din formația reticulată paramediană pontină și din porțiuni ale nucleului abducens; în termeni matematici, răspunsul fazic este integrat pentru a obține deviația tonică. O varietate de nistagmus poate fi indusă prin proasta funcționare a acestui sistem, în toate cazurile existând însă o fază lentă exponențială. Când există o neconcordanță între mișcarea rapidă (explozivă) și cea lentă (tonică), mișcarea rapidă fiind prea amplă, ochii vor fi deviați exponențial către linia mediană până la atingerea unui punct în care inervația tonică este suficientă pentru a-i menține într-o poziție excentrică.



**Fig.3.15.** Explicarea diagramatică a nistagmusului vestibular datorat distrugerii aparatului vestibular, nervului sau nucleului de partea dreaptă. Faza lentă este reprezentată în dreapta, faza rapidă în stânga iar suma celor două faze este ilustrată pe electronistagmograma de jos. NV - nucleul vestibular; PPRF - formația reticulată paramediană pontină; ENG - electronistagmograma.

\* Această formă se referă la reprezentarea grafică a nistagmusului (n.t.)

Fiecare tentativă de atingere a unei ținte vizuale va determina aceeași neconcordanță care va produce o serie de sacade cu amplitudine de obicei descrescătoare, urmată de o fază lentă exponențială, ceea ce duce la menținerea nistagmusului. Acest tip de nistagmus apare în mod tipic la ochiul în abducție în cadrul unei oftalmoplegii internucleare.



**Fig. 3.16.** Nistagmogramă efectuată după labirintectomie stângă. Remarcați intensificarea nistagmusului când privirea este direcționată spre faza rapidă (legea lui Alexander) și accentuarea nistagmusului și deplasarea spre partea afectată, cu eliminarea fixării la D, R, L - ochii deviați la dreapta sau stânga; P - ochii în poziția primară.

Nistagmusul secundar fixației unei ținte vizuale laterale apare când există un deficit al inervației tonice; în termeni matematici integratorul este slăbit. Rezultatul este revenirea exponențială a ochilor spre linia mediană după fiecare tentativă de privire laterală (excentrică). Acest tip de nistagmus (de fixație) apare într-o mare varietate de situații incluzând leziuni pontine și cerebeloase, și după ingestii de droguri, în mod particular droguri antiepileptice.

### Semnificația nistagmusului orizontal

Nistagmusul orizontal unilateral, în special dacă amplitudinea deplasării crește pe măsura devierii ochilor în direcția fazei rapide (legea lui Alexander), se datorează cel mai frecvent unei leziuni periferice, dar poate să apară în leziuni ale nervului opt sau ale nucleului vestibular. Pe de altă parte, nistagmusul orizontal care apare simultan bilateral se datorează invariabil unei leziuni centrale.

Eliminarea fixației și înregistrarea mișcărilor oculare prin electronistagmografie (ENG) sau observarea ochilor cu o lampă cu infraroșii ajută la diferențierea leziunilor periferice și centrale. Caracteristic, nistagmusul din leziunile periferice este accentuat prin eliminarea fixației (fig. 3.16), spre deosebire de leziunile centrale, inclusiv cele ale nucleilor vestibulari. Calea anatomică pentru supresia fixației pornește de la retină, în special de la fovee și prin tractul olivar accesoriu ajunge la cerebel și apoi la nucleii vestibulari. Afectarea acestei căi centrale face ca nistagmusul vestibular să nu poată fi inhibat complet de fixație; în aceste condiții nistagmusul este puțin afectat de eliminarea fixației. Dimpotrivă, când calea este intactă, se poate produce inhibiția fixației ca la subiecții normali, iar eliminarea fixației determină accentuarea nistagmusului care, în unele cazuri, devine aparent doar la întuneric.



Procesele patologice afectează de obicei toate cele trei canale semicirculare, efectul fiind identic cu distrucția singulară a canalului semicircular orizontal, deoarece vectorii verticali ai canalelor posterior și anterior se anulează reciproc, rămânând doar cel orizontal. Afectarea selectivă a unor părți din canalele semicirculare se poate concretiza în nistagmus oblic sau rotator. În cele prezentate anterior s-a presupus că leziunea este de tip distructiv. Dacă ea este iritativă, nistagmusul este în sens opus.

### Nistagmusul vertical

Deși nistagmusul dobândit spontan în plan vertical nu este practic niciodată consecința unei leziuni a nervului VIII, va fi realizată o abordare succintă a sa.

### Nistagmusul superior

Faza rapidă este orientată în sus. Apare la pacienți cu leziuni ale podișului ventriculului patru, ale tegmentului pontin și, posibil, ale cerebelului anterior. Rareori apare izolat, dar nu este rar în oftalmoplegia internucleară.

### Nistagmusul inferior

Faza rapidă este orientată în jos. Apare rar. Indică o anomalie structurală la nivelul găurii occipitale ca, de exemplu, hernierea amigdalelor cerebeloase sau disfuncții cerebeloase, în special în procese atroifice. Caracteristic, acest tip de nistagmus se accentuează când ochii sunt deplasați orizontal cu  $30^{\circ}$ , de o parte sau alta. De asemenea, depinde de poziția pacientului; de exemplu, poate apărea doar în decubit, dispărând când pacientul este în poziție verticală sau aplecat înainte. Nistagmusul inferior este important deoarece poate indica prezența unei anomalii corectabile.

### Nistagmusul rotator orar sau antiorar

rotația în jurul meridianului sagital este rară, dar apare în leziuni centrale, mai ales cele în care este afectat nucleul vestibular medial și la pacienți cu ectopie cerebeloasă asociată cu siringomielie.

### Nistagmusul pozițional sau de poziționare

Nistagmusul indus prin modificarea poziției capului în funcție de câmpul gravitațional este cunoscut sub numele de nistagmus de poziționare, iar cel apărut prin menținerea acestei poziții este nistagmusul pozițional.

Cea mai bună metodă de examinare clinică a pacienților este o poziție șezândă pe o canapea, cu ochii deschiși și capul rotat spre dreapta sau stânga. Capul este ținut de examinator iar pacientul este instruit să fixeze cu privirea fruntea examinatorului, în timp ce capul este coborât rapid sub planul orizontal, la marginea canapelei. Este observată apariția nistagmusului și apoi pacientul revine la poziția inițială. Se repetă manevra cu capul întors în partea opusă. Apar două tipuri de răspuns, unul datorat unui defect periferic, celălalt unui defect central (tabelul 3.8).

### Nistagmusul pozițional benign

În această formă există un nistagmus rotator cu faza rapidă spre urechea dependentă, antiorar dacă urechea dependentă este dreapta, orar dacă urechea dependentă este stânga. Acest tip de nistagmus apare după o latență de câteva secunde și durează 10–20 de secunde. Este însoțit de vertije. La revenirea în poziția inițială apare un nistagmus în sens opus, de amplitudine mai mică. Repetarea testului determină atenuarea răspunsului, această adaptare fiind de câteva ore. Clasic, nu există nistagmus când cealaltă ureche este dependentă.

Dix și Hallpike (1952) au arătat că acest tip de nistagmus se asociază cu leziunea utriculei și Schuknecht (1969) a presupus, pe baza puținelor studii patologice, că detritusurile provenite de la utricula afectată se colectează pe cupula canalului semicircular posterior, partea cea mai declivă a aparatului vestibular, astfel că masa acestuia este mai mare decât cea normală. Cupula devine astfel sensibilă la atracția gravitațională. Când capul este în poziție inversă, cupula se deplasează sub influența gravitației și induce nistagmus. Detritusurile cad rapid de pe cupulă care revine apoi la poziția inițială și nistagmusul încetează. Repetarea acestei manevre nu induce nistagmus, deoarece reziduurile nu au timp să se reacumuleze pe cupulă. Secționarea nervului canalului semicircular posterior vindecă pacientul, susținând conceptul de cupulolitiază. Totuși, în cele mai multe cazuri, terapia conservatoare cu sedative vestibulare sau un ciclu de terapie fizică a extremității cefalice pentru dispersarea reziduului otoconial și indicații privind poziționarea capului sunt suficiente pentru această afecțiune autolimitată.

Tabelul 3.8. Caracteristicile nistagmusului pozițional

	Benign	Central
Direcție	Spre urechea inferioară	Oricare
Vertije	++	±
Interval de latență	+	0
Adaptare	+	0
Fatigabilitate	+	0

++, sever; +, moderat; ±, ușor; 0, absent

### Nistagmusul pozițional central

Această formă diferă de precedenta prin faptul că direcția nistagmusului nu este spre urechea dependentă; poate fi în orice direcție și este persistent și adesea neasociat cu vertije. Este produs frecvent prin poziționare de fiecare parte. Se crede că această formă de nistagmus semnifică o leziune centrală, în special una care afectează vestibulocerebelul.

În practică, majoritatea pacienților cu nistagmus pozițional benign de tip clasic au o leziune periferică benignă (deseori secundară unui traumatism cranian sau asociat cu hipertensiune arterială sau spondiloză cervicală), în timp ce nistagmusul pozițional central necesită investigații pentru excluderea unei afecțiuni a sistemului nervos central (de exemplu, scleroza multiplă, tumoare), deși în majoritatea cazurilor nu se va depista etiologia.

### Mersul și postura

Afectarea aparatului vestibular determină anomalii de mers și de postură, deoarece tracturile vestibulo-spinale conduc informații neadecvate. Pacientul tinde să cadă spre partea leziunii dacă aceasta este distructivă și deviază spre aceeași parte în timpul mersului. Aceste anomalii sunt mai accentuate când ochii sunt închiși și leziunea este periferică.



### Testarea funcției vestibulare

Nistagmusul indus prin stimuli vizuali sau vestibulari poate să-l ajute pe clinician în localizarea anatomică a leziunii. Sunt utilizate, de regulă, două tipuri de investigații ale aparatului vestibular și anume testul caloric și teste rotaționale variate. Ambele tehnici examinează integritatea canalelor semicirculare și a conexiunilor lor. Nu există teste de rutină care să studieze funcția otolitică.

Observarea directă a mișcărilor oculare induse poate fi de mare valoare în timpul acestor teste, în special în timpul răspunsului caloric, dar înregistrarea mișcărilor oculare este indispensabilă pentru evaluarea completă a pacientului. Electronistagmografia (ENG) este cea mai utilizată tehnică pentru obținerea unei înregistrări continue a mișcărilor oculare induse, permițând cuantificarea nistagmusului, sacadelor și a urmăririi țintei. Tehnica este dependentă de vectorul potențialului corneoretinian în timpul variatelor teste. O tehnică mai precisă constă în utilizarea unui dispozitiv electronic scleral, dar în prezent aceasta ține doar de domeniul cercetării. Înregistrarea în infraroșu este utilizată, de asemenea, în anumite clinici și se bazează pe reflectarea undelor electromagnetice, în spectrul infraroșu, de la nivelul joncțiunii sclerocorneene.

### Testul caloric

Testul caloric bitermic, biauricular este singura metodă de apreciere a funcției unui canal semicircular, independent de celelalte. Capul este plasat astfel încât canalul orizontal să fie vertical cu ampula în poziție superioară (capul este flectat la 30° când pacientul stă întins cu fața în sus). Irigarea cu apă rece (30° C timp de 40 de secunde) determină deplasarea endolimfei în partea opusă ampulei, în timp ce apa caldă (44° C timp de 40 de secunde) determină contrariul. Deoarece fibrele nervoase aferente ale canalului orizontal își cresc frecvența de descărcare la mișcarea ampulopetală, apa caldă produce nistagmus ipsilateral iar apa rece nistagmus contralateral. Durata nistagmusului la irigație este apreciată vizual sau prin electronistagmografie, ultima permițând determinarea altor parametri, cum ar fi viteza fazei lente.

Apar două tipuri de anomalii. Primul tip, care constă în reducerea unilaterală a funcției, este cunoscut ca pareză de canal și implică afectarea unilaterală a aparatului vestibular, a nervului opt sau a nucleului vestibular. Celălalt tip de anomalie este caracterizat prin nistagmus mai accentuat într-una din direcții decât în cealaltă. Aceasta este denumită preponderență direcțională. Apare în leziuni cu localizare variabilă în sistemul nervos central, ca și în disfuncții ale nervului sau organelor periferice. În cazul unei leziuni distructive acute unilaterale, preponderența direcțională este în partea opusă leziunii, adică în aceeași direcție ca și nistagmusul spontan. Prezența preponderenței direcționale în aceste circumstanțe denotă compensarea incompletă apărută în contextul acestor leziuni.

### Teste rotaționale

Testele rotaționale sunt realizate prin rotirea rapidă a pacientului în jurul axei proprii, accelerarea progresivă a rotației sau rotirea sinusoidală. Avantajul acestor tehnici comparativ cu testul caloric constă în posibilitatea de cuantificare a stimulului și aprecierea sensibilității canalelor semicirculare. Dezavantajul este reprezentat de testarea simultană a ambelor canale orizontale, unul crescându-și frecvența descărcărilor, iar celălalt scăzând-o. Astfel, nu este posibilă determinarea cu certitudine a unei afectări unilaterale.

Efectul fixației asupra nistagmusului indus fie de testul caloric fie de stimuli rotaționali poate oferi indicii importante asupra localizării leziunii, în același fel ca în cazul nistagmusului spontan (vezi mai sus). O metodă accesibilă de evaluare clinică a efectului fixației asupra nistagmusului indus de stimuli rotaționali constă în fixarea de către pacient a unei ținte al cărei braț este ținut de pacient cu dinții și apoi rotirea orizontală a capului într-o mișcare sinusoidală, cu viteză mică. La subiecții normali, nistagmusul nu apare până când viteza capului nu atinge 40 sau 50°/s, în timp ce la pacienții cu afecțiuni ale SNC, supresia fixației poate fi complet abolită și nistagmusul apare precoce, chiar la viteze mici.

### Nistagmusul optokinetic

Dacă un cilindru cu dungi verticale negre alternate cu dungi verticale albe este rotit în fața pacientului, apare nistagmusul. Faza rapidă este în direcția opusă rotației. Această probă este una de urmărire și este dependentă de fovee. În laborator, pacientul poate fi înconjurat de o perdea dungată asemănător pentru stimularea întregului câmp vizual. Acest tip de nistagmus depinde de întreaga retină și este mai puțin dependent de urmărire. Caracteristic, nistagmusul optokinetic este normal în leziunile periferice compensate, deși poate exista o preponderență direcțională când compensarea este incompletă. Pe de altă parte, este adesea anormal în leziunile centrale, în special în cele care afectează cerebelul.

### Afecțiuni specifice nervului opt

Există multe afecțiuni ale nervului opt, iar în paragrafele următoare vor fi abordate unele dintre cele mai importante.

### Tumorile de unghi pontocerebelos

Deși tumorile de unghi pontocerebelos sunt rare, diagnosticul precoce este important deoarece majoritatea sunt benigne și riscurile operatorii sunt mai scăzute dacă intervenția chirurgicală este practică când dimensiunile tumorii sunt mici. Aproximativ 70% din tumori sunt schwanoame, restul fiind meningioame, tumori epidermoide, neurinoame ale altor nervi decât nervul opt și alte tipuri de leziuni foarte rare.

### Schwanoame și neurofibroame de nerv acustic

#### Patologie și incidență

Schwanoamele acustice au originea de obicei în nervii vestibulari, în special în componenta superioară, sunt sporadice și nu sunt mai frecvente la pacienții cu neurofibromatoză tip I (NFI, boala von Recklinghausen). În mod excepțional, tumorile sunt bilaterale; aceasta se întâmplă doar în neurofibromatoza de tip II (NFII, neurofibromatoza centrală). Nici o vârstă nu este exceptată, dar incidența maximă este semnalată în decadele a 4-a și a 5-a, în afara unor cazuri de neurofibromatoză tip II când debutul este mai precoce. Incidența este aproximativ egală la bărbați și la femei.



## Simptome

Simptomul de debut este în mod caracteristic diminuarea progresivă a auzului însoțită de dezechilibru. Când tumoarea se extinde dincolo de meatul acustic intern sau are originea mai central, sunt afectați și alți nervi cranieni. Nervul trigemen este vulnerabil în mod particular; afectarea lui produce diminuarea sensibilității faciale de partea ipsilaterală. Tumorile mai voluminoase care comprimă trunchiul cerebral produc o pierdere progresivă a echilibrului și, în ultimă instanță, în cazurile netratate apare hidrocefalie. Cefaleea occipitală este un simptom frecvent al tumorilor de acustic, chiar înainte de apariția hidrocefaliei.

## Semne

Pierderea auzului este neurosenzorială și la mulți pacienți cu tumori mici are mai degrabă caracteristicile unei surdități cu origine cohleară, decât a uneia retrocochleare – apare recrutare, iar recepția limbajului este păstrată în limite rezonabile. Ulterior, pe măsură ce tumoarea crește, apar semnele clasice ale surdității retrocochleare. Reflexul stapedian este anormal prin creșterea pragului și atenuarea anormală a răspunsului într-o proporție mare de cazuri.

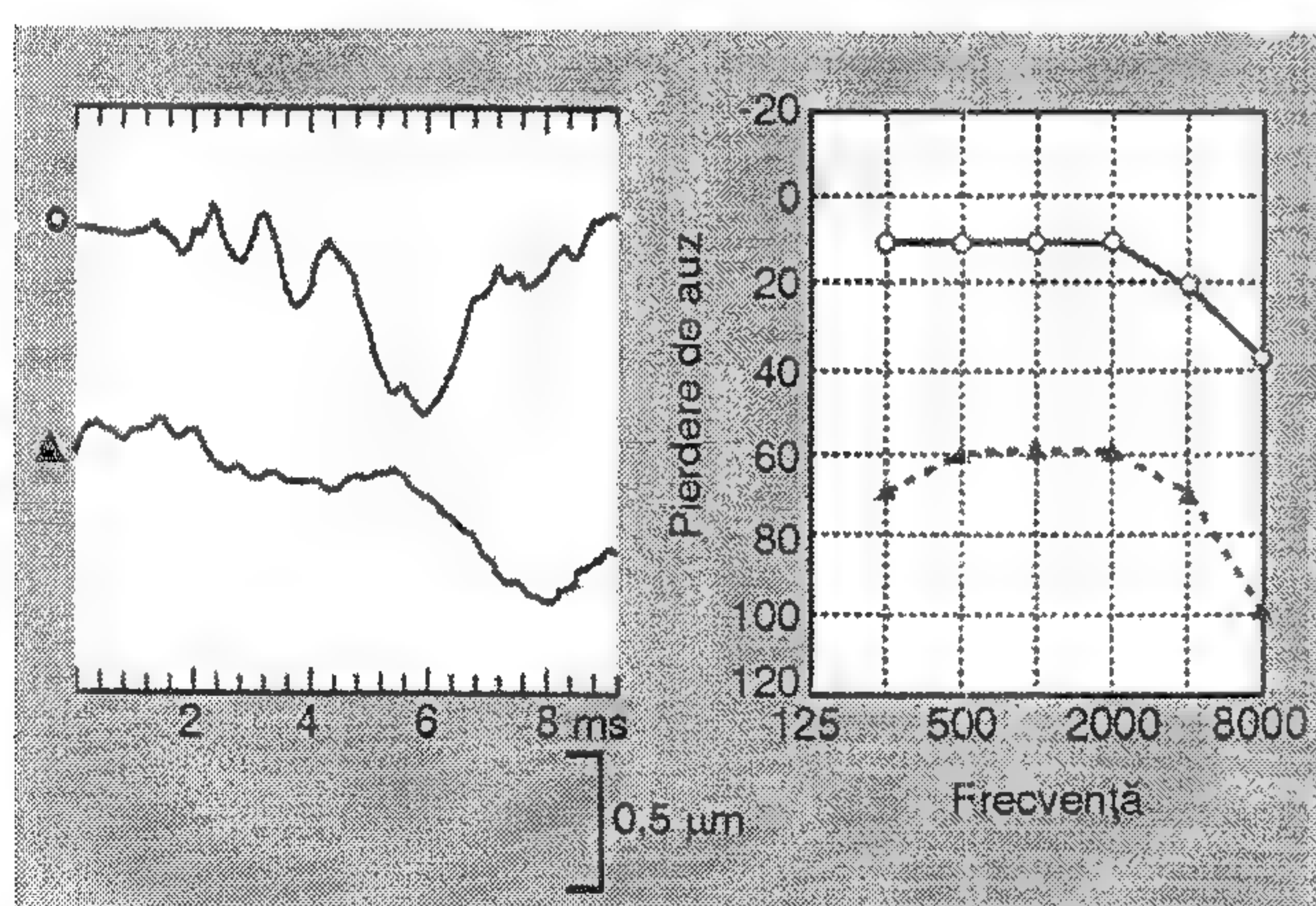


Fig. 3.17. Potențiale evocate auditive de trunchi cerebral (PEA) la un pacient cu o tumoare de unghi pontocerebelos stâng. Audiograma anexată. Observați morfologia anormală a PEA obținută la stimularea urechii stângi, cu întârzierea marcată a componentei V și un răspuns anormal obținut la stimularea urechii drepte. IT V crește semnificativ.

Potențialele evocate de trunchi cerebral sunt cel mai bun test funcțional neinvaziv pentru detectarea tumorilor de unghi pontocerebelos, în special a schwanoamelor acustice. Anomaliile care apar în peste 90% din cazuri includ absența totală a tuturor componentelor de după unda I, sau întârzierea componentei V la stimularea urechii ipsilaterale și o diferență anormală între componentele V (IT V) sau ale intervalelor I – V (IT I – V) obținute la stimularea urechii situată ipsilateral cu tumoarea sau respectiv a celei contralaterale (fig. 3.17). Anomaliile potențialelor evocate de trunchi cerebral apar la stimularea urechii normale în caz de tumori voluminoase. Deoarece în boala Menière există o alterare ușoară a potențialelor evocate de trunchi cerebral până la stadiile în care pierderea auzului este semnificativă (>70 dB), acest test are o semnificație considerabilă și poate fi utilizat pentru diagnosticul

diferențial între numeroasele cauze periferice de surditate și tumorile de unghi pontocerebelos.

Funcția vestibulară este anormală la o proporție mare de pacienți. Majoritatea au în momentul prezentării la medic o pareză de canal la testul caloric. Devierea este de partea leziunii și testul Romberg este adesea pozitiv. Nistagmusul apare la toți pacienții, la un moment dat, în cursul evoluției. Inițial, nistagmusul este vestibular și este orientat în partea opusă tumorii; ulterior, când tumoarea devine voluminoasă și exercită efect compresiv asupra trunchiului cerebral apare nistagmus la privirea ipsilaterală.

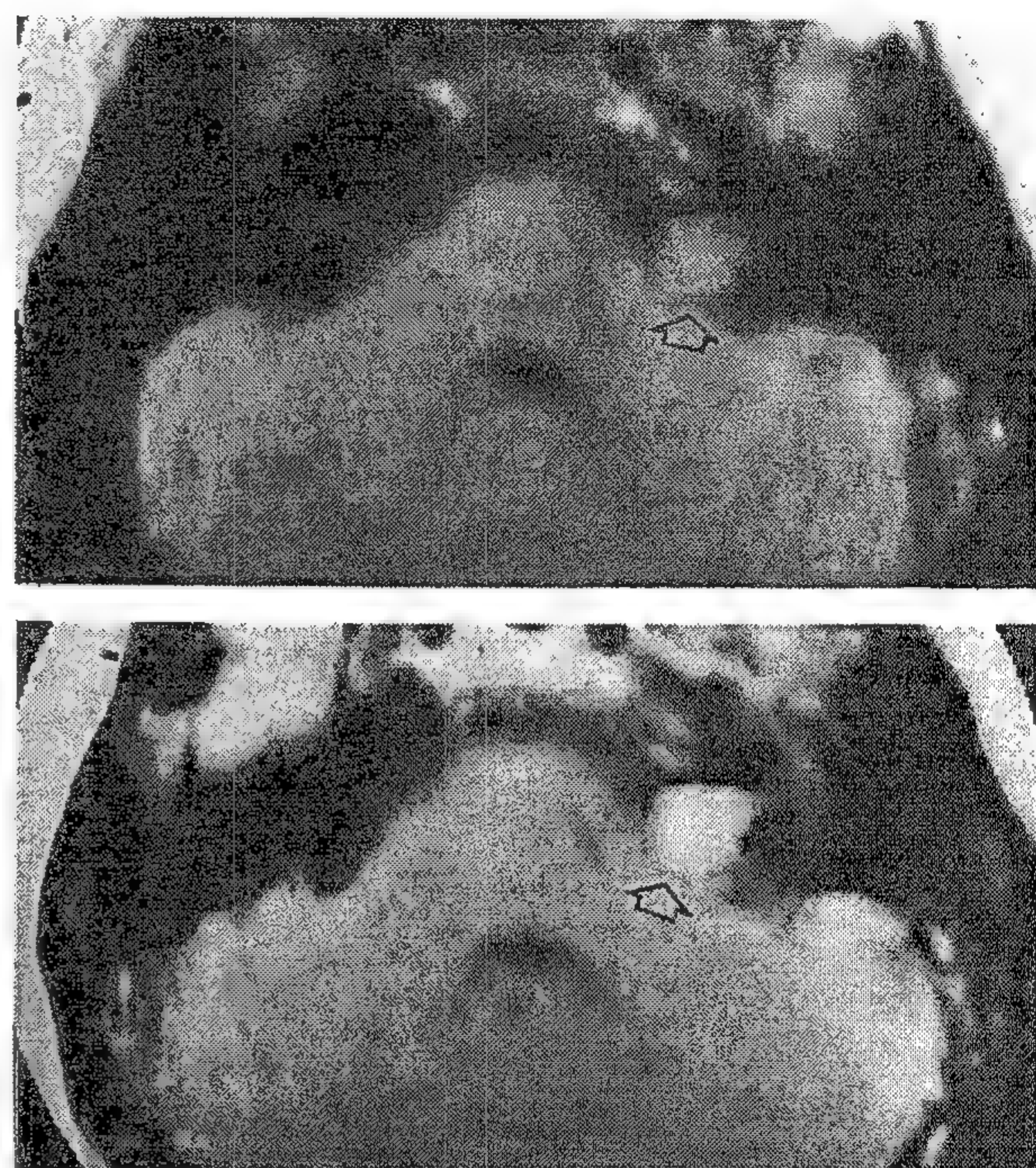


Fig. 3.18. Rezonanță magnetică nucleară la un pacient cu schwanom acustic drept. Deasupra, imagine ponderată în  $T_1$  fără priză de substanță de contrast, dedesubt imagine cu priză de gadolinium. Tumoarea este indicată prin săgeată. Imaginea a fost obținută cu un scanner 0,5, ceea ce demonstrează că imagini adecvate pot fi obținute chiar cu aparatură care nu aparține ultimelor generații.

Semnele de nerv trigemen, în special pierderea reflexului cornean, apar în cazul unor tumori voluminoase dar, în mod surprinzător, deficitul de forță la nivelul mușchilor faciali nu constituie un semn predominant, în multe cazuri. Semnele de fibre lungi, în special semne piramidale ușoare, ipsilaterale, cum ar fi hiperreflexia osteotendinoasă, pot fi întâlnite când tumoarea deplasează prin împingere trunchiul cerebral.

## Alte tumori

Meningioamele, care sunt mai frecvente la femei, și tumorile epidermoide sunt mult mai rare decât schwanoamele acustice, dar pot avea o prezentare asemănătoare. Deficitul auditiv este în general mai puțin sever iar răspunsurile la testul caloric sunt mai frecvent în limite normale. Potențialele evocate auditive de trunchi cerebral la urechea neafectată sunt de obicei normale, chiar când tumoarea este mare.



## Imagistică și tratament

Rezonanța magnetică nucleară este cea mai bună tehnică de evidențiere a tumorilor de unghi pontocerebelos, în special a tumorilor intracaniculare. Priza de gadolinium este esențială (fig.3.18). Alte tehnici, ca tomografia computerizată, aduc rareori informații suplimentare, dacă nu sunt necesare imagini osoase.

Intervenția chirurgicală este singura terapie curativă. Morbiditatea este direct proporțională cu mărimea tumorii. Conservarea auzului este foarte rară, dar nervul facial poate fi menajat cu ajutorul tehnicilor chirurgicale moderne. Morbiditatea exprimată prin pierderea auzului poate fi scăzută dacă se practică înregistrarea interoperatorie a potențialelor evocate de trunchi. Dacă tumoarea este bilaterală, este bine ca pacientul să învețe cititul pe buze înainte de operație, dacă este posibil.

## Boala Ménière

### Patologie

Boala Ménière este o afecțiune rară, asociată cu hidropsul endolimfatic al părții inferioare a capsulei otice. Cauza este necunoscută. Nici o vârstă nu este exceptată, incidența maximă a debutului vertijului se situează în decadele patru și cinci. Deși femeile sunt afectate mai frecvent, nu există probabil predominanță pe sexe dacă sunt luate în considerare numai cazurile tipice.

### Simptome

Triada reprezentată de vertij episodic, tinnitus și pierderea fluctuantă a auzului sunt trăsăturile clasice ale bolii Ménière. Există adesea un simptom premonitor de tensiune auriculară ipsilaterală. Inițial, deficitul auditiv se remite între atacuri, ulterior devenind progresiv și permanent. Tinnitusul este un simptom caracteristic care se accentuează în mod tipic, în timpul atacurilor. Vertijul este cel mai supărător simptom, pacientul fiind de obicei imobilizat și prezentând greață și vomă. El durează mai puțin de 24 de ore. Atacurile apar grupate cu pauze de săptămâni sau luni; remisiunile sunt mai lungi pe măsura progresiei bolii.

### Semne

Caracteristic, scăderea acuității auditive în boala Ménière este inițial pentru frecvențe joase, dar ulterior devine severă (aproximativ 60 dB) pentru toate frecvențele. Studiile arată că scăderea activității auditive este de origine periferică și, în unele cazuri, fenomenul de recrutare poate fi extrem de marcat, astfel că la intensități mari ale sunetului, acesta apare mai puternic de partea urechii afectate, așa-numita suprarecrutare. Deficitul auditiv devine bilateral în 20–25% din cazuri.

Afectarea funcției vestibulare este de obicei bilaterală. O pareză de canal unilaterală sau bilaterală este tipică. Nistagmusul apare la toți pacienții în timpul episodului acut și tinde să fie orientat spre urechea afectată. În timpul remisiunilor, nistagmusul apare adesea când fixația este înlăturată, dar direcția este variabilă chiar în boala aparent unilaterală.

Potențialele evocate auditive de trunchi cerebral sunt normale până când deficitul auditiv devine sever, moment în care apare creșterea latenței componentelor tardive. Testele de deshidratare (de exemplu cu glicerol) sunt utile pentru diagnostic,

audiograma cu tonuri pure ameliorându-se în timpul testului în boala Ménière, dar nu și în alte cazuri de surditate neurosenzorială.

## Tratament

Dieta hiposodată și administrarea de diuretice sunt utile pentru reducerea severității și frecvenței atacurilor de vertije. Betahistina (8–16 mg, de trei ori pe zi) poate reduce, de asemenea, frecvența atacurilor, posibil prin acțiunea asupra striei vasculare. Terapia chirurgicală sub forma decompresiei saculare are susținătorii săi, deși nu există dovezi privind eficacitatea acesteia.

## Alte afecțiuni vestibulare

### Vertijul episodic

Numeroase afecțiuni sistemice (arterite, diabet, hipertensiune și boli degenerative de sistem) pot produce afectarea auditivă sau vestibulară. Spațiul limitat nu permite o discutare a acestora, dar cititorul este îndrumat spre lucrările lui Konigsmark și Gorlin (1976), Rudge (1983) și Winter și Baraitser (baza de date) pentru o abordare detaliată a multora dintre aceste afecțiuni.

Trebuie menționat, totuși, în acest context pacientul cu vertij episodic, neacompaniat în mod uzual de surditate. Nu toți pacienții cu vertij episodic au boala Ménière. Într-adevăr, majoritatea nu o au. Ocazional, un pacient poate avea sifilis. Sifilisul poate mima perfect boala Ménière. O caracteristică interesantă a sifilisului localizat la nervul opt este progresia surdității în pofida tratamentului cu penicilină. Este obligatorie efectuarea testului cu fluorescență al anticorpilor antitreponemă la oricine se prezintă cu boala Ménière. Migrena este o afecțiune care afectează semnificativ sistemul vestibular și, într-o mai mică măsură, auzul. Atacurile acute de migrenă sunt frecvent asociate cu anomalii vestibulare (vertije, greață și vomă) și disfuncție auditivă (fonofobie) atât în formă de migrenă bazilară cât și în migrena clasică. În plus, pacienții care au avut migrenă în antecedente dezvoltă ocazional vertije sporadic, neînsoțit de migrenă; cauza este necunoscută.

Neuronita vestibulară este un sindrom de vertije paroxistice, descris prima dată de Dix și Hallpike (1952). Ei credeau că anomalia este în ganglionul Scarpa și, într-adevăr, studiile anatomo-patologice au confirmat acest lucru. Sindromul este, totuși, frecvent și este întâlnit în particular la pacienții cu hipertensiune și consecutiv infecțiilor virale sistemice, când termenul de neuronită implică o precizie etiologică nejustificată a diagnosticului. Simptomele apar în urma unui episod de insuficiență vestibulară, în care neuronita este doar una dintre cauze.

În final, trebuie menționată insuficiența vestibulară ca o complicație rară a toxicității aminoglicozidice, de obicei la vârstnici cu afectare renală. Acești pacienți acuză inițial, în mod clasic, o tulburare vizuală cu oscilopsie datorită pierderii reflexului vestibulo-ocular, și mai puțin vertije sau simptome auditive; nu există mecanism care să înlocuiască reflexul vestibulo-ocular de stabilizare a ochilor la frecvențe mari de mișcare ale capului (> 1 Hz). Funcția auditivă se păstrează nealterată cu aminoglicozidele actuale ca, de exemplu, gentamicina. Nu există metodă de depistare a insuficienței vestibulare incipiente datorată acestor medicamente; prescrierea atentă și măsurarea nivelurilor sanghine ale gentamicinei sunt cele mai bune precauții iar tratamentul trebuie întrerupt dacă apar vertije, administrându-se când este posibil o antibioterapie alternativă.



## Tratamentul pacientului cu vertije

În timpul unui episod de insuficiență vestibulară acută, pacienții sunt îngroziți și au senzația că pot muri. Ei trebuie asigurați că starea este trecătoare, așezați în pat și sfătuiți să nu își miște capul. Sedative vestibulare de tipul proclorperazinei (12,5 mg intramuscular) vor fi necesare dacă pacientul are stare de vomă. Terapia orală poate fi administrată după ce încetează starea de vomă. O mare varietate de astfel de sedative este disponibilă, dintre care nici unul nu este ideal; în general o combinație de simpatomimetice și anti-parasimpatomimetice este cea mai eficace pentru atenuarea simptomatologiei, deși, în practică, se administrează uzual doar medicamente anticolinergice. Cinnarizina (15 mg, de trei ori pe zi) sau proclorperazina (5 mg, de trei ori pe zi) sunt cel mai frecvent prescrise și au o eficiență moderată. De obicei medicamentele pot fi întrerupte după 2-4 săptămâni, când majoritatea pacienților și-au revenit.

Ocazional, simptomele persistă. Uneori pot lua forma de vertij pozițional benign pentru care se indică sedative vestibulare, terapie fizică pentru extremitatea cefalică și menținerea clinostatismului. Unor pacienți le este teamă să se deplaseze și au nevoie de exerciții pentru aparatul vestibular în scopul reantrenării acestuia, utilizând aferențe de la alte modalități senzoriale. La unii pacienți este eficient clonazepamul, în parte datorită proprietăților lui sedative dar și datorită acțiunii centrale pe sistemul vestibular. Astfel de pacienți pot necesita consult psihiatric, chiar dacă vertijul are o cauză organică.

## Concluzii

Nervul opt inervează două organe senzoriale importante. Pierderea completă a auzului poate fi un dezastru pentru orice pacient, în timp ce afectarea componentei vestibulare constituie un handicap fizic și social. Evaluarea atentă a acestor două componente constituie un element esențial pentru tratamentul adecvat al pacientului care prezintă surditate, afectarea auzului, tulburări de echilibru sau vertije.

## Bibliografie

- Brandt, T. and Daroff, R.B. (1980). *The multisensory physiological and pathological vertigo syndromes*. În: *Annals of Neurology*, 7, 195-203.
- Dix, M.R. and Hallpike, C.S. (1952). *The pathology, symptomatology and diagnosis of the vestibular system*. În: *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, London 45, 341-54.
- Eggermont, J. J., Don, M., and Brackmann, D.E. (1980). *Electrocochleography and auditory brain stem electric response in patients with pontine angle tumours*. În: *Annals of Otolaryngology and Rhinology and Laryngology* 89, (Suppl. 75), 1-19.
- Fisher, A., Gresty, M., Chambers, B., and Rudge, P. (1983). *Primary position upbeating nystagmus: a variety of central positional nystagmus*. În: *Brain* 106, 949-64.
- Halmagyi, G. M., Rudge, P., Gresty M.A., and Sanders, M.D. (1983). *Downbeating nystagmus: A review of 62 cases*. În: *Archives of Neurology* 40, 777-84.
- Johnson, E.W. (1977). *Auditory test results in 500 cases of acoustic neuroma*. În: *Archives of Otolaryngology* 103, 152-8.
- Katz, J. (1972). *Handbook of clinical audiology*. Williams and Wilkins, Baltimore.

- Kemp, D.T., Ryan, S., and Bray, P. (1990). *A guide to the effective use of oto-acoustic emissions*. În: *Ear and Hearing* 11, 93-105.
- Konigsmark, B.W. and Gorlin, R.J. (1976). *Genetic and metabolic deafness*. W. B. Saunders, Philadelphia.
- Korres, S. (1978a). *Electro-nystagmographic criteria in neuro-otological diagnosis I: Peripheral lesions*. În: *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 41, 249-53.
- Korres, S. (1978b). *Electro-nystagmographic criteria in neuro-otological diagnosis 2: Central nervous system lesions*. În: *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 41, 216-64.
- Leigh, R. J. and Zee, D.S. (1991). *The neurology of eye movements*. F. A. Davies, Philadelphia.
- Oosterveld, W.J. (1983). *Menière's disease*. John Wiley and Sons, Chichester.
- Robinson, K. and Rudge, P. (1983). *The differential diagnosis of cerebello pontine angle lesions*. În: *Journal of Neurological Science* 60, 1-21.
- Rudge, P. (1983). *Clinical neuro-otology*. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Schuknecht, H. F. (1969). *Cupulolithiasis*. În: *Archives of Otolaryngology* 90, 765-78.
- Selters, W.A. and Brackmann, D.E. (1977). *Acoustic tumour detection with brainstem electric response audiometry*. În: *Archives of Otolaryngology* 103, 181-7.
- Thomas, K. and Harring, M.S. (1971). *Long term follow up of 610 cases of Ménière's disease*. În: *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, London 64, 853-66.
- Winter, R.M. and Baraitser, M. *London dysmorphology database*. Oxford University Press.

## 3.6. Alți nervi cranieni

P. K. THOMAS

(Traducerea: Mircea Oprică)

### Nervul olfactiv

Pierderea mirosului (anosmia) apare cel mai frecvent ca o sechelă a traumatismelor craniocerebrale și este probabil determinată de leziunea fibrelor centripete ale neuronilor mucoasei olfactive, la trecerea prin lama cribriformă spre bulbul olfactiv. Ea este de obicei permanentă. Tulburarea olfactivei (parosmia) poate apărea și poate fi foarte persistentă. Simțul mirosului poate lipsi congenital sau poate fi pierdut în mod acut și permanent după o coriză. Anosmia bilaterală este acompaniată frecvent de afectarea gustului datorită reducerii detecției substanțelor volatile care conferă arome alimentelor. Anosmia unilaterală poate să apară în meningioame de șanț olfactiv sau în alte tumori subfrontale. Aceasta nu este de regulă detectată de către pacient.

Conexiunile centrale ale căilor olfactive sunt complexe și includ proiecții spre lobii temporali, hipotalamus, regiunea septală și nucleii amigdalieni. Halucinațiile olfactive sunt cunoscute ca o manifestare a epilepsiei de lob temporal. Identificarea substanțelor odorante poate fi afectată de leziuni temporale mediale bilaterale și în scleroza multiplă, secundar demielinizării tracturilor olfactive. Hipersensibilitatea olfactivei are frecvent o bază psihonevrotică, pacienții psihotici acuzând halucinații olfactive persistente. Parosmia persistentă este produsă uneori prin leziuni de lob temporal.



## Nervii oculomotor, trohlear și abducens

Nervul III sau oculomotor inervează toți mușchii extrinseci ai globului ocular, cu excepția mușchilor oblic superior și drept lateral. Asigură, de asemenea, inervația parasimpatică a fibrelor pupiloconstrictoare ale irisului. Într-o leziune completă de nerv oculomotor pupila este dilatată și areactivă, apare ptoză palpebrală completă și incapacitatea de mobilizare superioară, inferioară și medială a globilor oculari. Ochiul este deviat inferior și lateral. Diplopia apare doar când pleoapa este menținută ridicată.

Nervul IV sau trohlear inervează mușchiul oblic superior. O leziune a acestui nerv determină rotația externă a ochiului când privirea este direcționată în afară. Când pacientul privește inferior și medial apare diplopie. Această tulburare este în mod particular supărătoare deoarece apare când pacientul privește în jos, producând deci dificultate la mers, mai ales la coborâtul scărilor. Pacientul poate compensa defectul prin înclinarea capului în partea opusă.

Nervul VI sau abducens inervează mușchiul drept extern. Leziunea acestui nerv produce strabism convergent, incapacitatea de abducție a ochiului afectat și diplopie care este maximă în privirea laterală, de partea mușchiului afectat.

Nervii oculomotor, trohlear și abducens pot fi afectați individual sau în combinație și paralizia poate fi completă sau parțială. În unele cazuri, leziunea este în trunchiul cerebral unde pot fi afectați nucleii sau porțiunea intranevraxială a fibrelor nervoase. La vârstnici, cauza cea mai frecventă sunt bolile vasculare și neoplaziile.

Leziunile extranevraxiale ale celor trei nervi sunt mai frecvente și se pot produce în orice punct de pe traiectul acestora, intracranian sau în interiorul orbitei. O paralizie de nerv oculomotor se poate produce în regiunea hiatusului tentorial ca un semn fals de localizare în cazul deplasării trunchiului cerebral produsă de leziuni ocupatoare de spațiu. Paralizii unilaterale sau bilaterale de nerv abducens pot să apară, de asemenea, ca o consecință a creșterii tensiunii intracraniene, probabil prin tracțiunea secundară deplasării trunchiului cerebral. Acești nervi pot fi afectați individual sau împreună în caz de meningite cronice bazale sau în carcinoame ale bazei craniului. Sindromul Gradenigo este reprezentat de paralizie de nerv abducens și durere cu distribuție trigeminală. Este produs de o leziune la nivelul apexului porțiunii pietroase a osului temporal. Acest sindrom era cel mai frecvent de origine infecțioasă și apărea în contextul unor boli cronice ale urechii medii; azi el este întâlnit mult mai rar.

Nervii oculomotor, abducens și trohlear traversează sinusul cavernos împreună cu primele două diviziuni ale nervului trigemen. În această situație ei sunt cel mai frecvent afectați prin anevrisme intracavernose ale arterei carotide interne. Nervul oculomotor este afectat mult mai frecvent decât nervii trohlear și abducens. Oftalmoplegia consecutivă, internă și externă, este acompaniată frecvent de durere și uneori de deficit senzorial și parestezii localizate în regiunea frontală corespunzătoare, secundar compresiei primei diviziuni a nervului trigemen și, ocazional, la nivelul obrazului prin leziunea diviziunii maxilare. În sindromul de fisură orbitală superioară, produs de exemplu de o tumoră invadantă, poate apărea oftalmoplegia completă, asociată cu dureri și deficit senzorial în teritoriul primei ramuri trigeminale. Apare frecvent exoftalmia datorită obstrucției venei oftalmice. Sindromul Tolosa-Hunt constă din oftalmoplegie externă dureroasă, consecutiv unei angeite granulomatoase. În orbită, nervii

oculomotor, trohlear și abducens pot fi afectați de tumori sau granuloame. Ei pot fi lezați traumatic în orice punct al traiectului lor, individual sau în combinații, și pot fi afectați, de asemenea, individual sau în combinații, în cadrul unor neuropatii craniene dintre care cele mai importante ca etiologie sunt cele diabetice, din sindromul Miller-Fisher, din boala Lyme sau din sarcoidoză. Oftalmoplegiile interne și externe sunt frecvente și lista cauzelor lor nu este nici pe departe epuizată.

## Anomalii pupilare

Constricția pupilei (mioza) apare ca rezultat al paraliziei inervației simpatice a fibrelor pupilo-dilatatoare ale irisului și poate fi însoțită de alte elemente ale sindromului Horner, cum ar fi o ușoară ptoză și vasodilatația și anhidroza facială ipsilaterală. Manifestările oculare pot fi întâlnite izolat dacă leziunea este localizată la porțiunea intracraniană a plexului simpatic din jurul arterei carotide interne. Sindromul Raeder conține aceste componente ale sindromului Horner, la care se adaugă afectarea nervului oftalmic. Poate fi determinat de tumori ale bazei craniului. Mioza mai poate fi produsă prin acțiunea locală a substanțelor colinergice, prin morfină și compuși înrudiți.

Dilatația pupilară poate fi produsă prin leziuni ale nervului oculomotor, deși este interesant că paralizii izolate de nerv oculomotor de origine presupusă vasculară, care pot să apară în diabet, în contradicție cu leziunile compresive ale nervului, nu afectează pupila. Substanțele anticolinergice, ca atropina și compușii înrudiți, determină dilatație pupilară, ca și cocaina.

Pupila Argyll-Robertson este mică, areactivă la lumină dar reactivă la convergența oculară și, în caz de bilateralitate, pupilele sunt frecvent inegale (anizocorie). Pupila poate avea conturul neregulat și nu se dilată complet la midriatică. Pupilele Argyll-Robertson sunt aproape întotdeauna consecutive neurosifilisului, dar pupile oarecum similare sunt întâlnite ocazional în neuropatia diabetică și în alte neuropatii ereditare.

Pupila miotonică (sindromul Holmes-Adie) reacționează anormal de lent, atât la lumină cât și la convergență, dar în mod particular ca răspuns la iluminare. Este necesară o lumină foarte puternică pentru a evidenția constricția pupilară sau, dacă pacientul rămâne într-o cameră întunecată pentru câteva minute, pupila se dilată lent. Această situație poate apărea unilateral sau bilateral și este mai frecventă la femei decât la bărbați. Pupilele miotonice pot fi asociate cu absența sau depresia reflexelor osteotendinoase și, ocazional, cu anhidroza membrelor.

## Nervul trigemen

Nervul trigemen este predominant senzitiv, dar inervează și mușchii masticatori. Are originea în punte și se îndreaptă, anterior, spre ganglionul Gasserian situat în foseta lui Meckel din stânca temporalului. Cele trei diviziuni senzitive ale nervului pornesc din partea anterioară a ganglionului. Prima diviziune sau frontală (sau nervul oftalmic) trece prin sinusul cavernos și fisura orbitală superioară. Ramurile ei asigură inervația senzitivă a părții anterioare a scalpului, fruntea și ochiul, inclusiv corneea și conjunctiva. Diviziunea a doua sau maxilară părăsește craniul prin gaura rotundă, traversează canalul infraorbital și inervează obrazul. Diviziunea mandibulară părăsește craniul prin gaura ovală pentru a ajunge în fosa infratemporală, unde se unește cu rădăcina motorie formând un trunchi unic. Se distribuie la buza inferioară, bărbie și



partea inferioară a obrazului, iar ramura auriculotemporală inervează parte din ureche și aria temporală. Inervează, de asemenea, fața internă a obrazului și cele două treimi anterioare ale limbii iar ramura linguală conține fibrele gustative de la cele două treimi anterioare ale limbii, care o părăsesc și intră în nervul coarda timpanului pentru a ajunge în nervul facial. Este important faptul că tegumentul de pe unghiul mandibulei este inervat de rădăcina celui de-al doilea nerv cervical și absența acestei "lacune trigeminale" poate fi utilă în diferențierea anesteziei faciale isterice, care nu respectă unghiul mandibulei. Fibrele motorii inervează mușchii temporali, maseteri, pterigoidieni, milohioidieni, porțiunea anterioară a digastricului și mușchii tensor al timpanului și al vălului palatin. În paralizia unilaterală a mușchilor masticatori, maxilarul deviază de partea afectată în timpul deschiderii gurii datorită acțiunii singulare a mușchiului pterigoidian extern de partea îndemnă.

Nervul trigemen poate fi afectat prin leziuni intranevraxiale sau de-a lungul traiectului intracranian; ramurile sale pot fi lezate și extracranian. Un neurinom acustic poate comprima nervul în fosa posterioară sau nucleul rădăcinii descendente poate fi afectat prin compresia directă a trunchiului cerebral de către tumoare. Pierderea sensibilității corneene este, de obicei, primul semn. S-a menționat deja afectarea nervului trigemen în asociere cu nervul abducens la nivelul apexului stâncii temporale (sindromul Gradenigo) precum și afectarea primelor două diviziuni în sinusul cavernos sau a primei diviziuni în fisura orbitală superioară.

## Nevralgia trigeminală

### Simptome

Această afecțiune este caracterizată prin dureri paroxistice strict localizate în teritoriul trigeminal. De cele mai multe ori cauza este necunoscută. Este întâlnită de regulă după 50 de ani. La tineri poate să apară în contextul sclerozei multiple. Rareori cauza o constituie compresia nervului în tumori de unghi pontocerebelos.

Trăsătura tipică a acestei afecțiuni este durerea, care este de obicei unilaterală și este resimțită în teritoriul unei singure diviziuni a nervului sau poate afecta două diviziuni adiacente sau întregul teritoriu al nervului. Mai rar, nevralgia trigeminală poate fi bilaterală.

Durerea apare în paroxisme scurte, fiecare atac durând doar câteva secunde. Durerea este descrisă adesea ca fiind sfredelitoare, asemănătoare pătrunderii unui cuțit. Intensitatea durerii face ca pacientul să grimaseze vizibil, de aici denumirea de "*tic douloureux*". Paroxismele pot fi spontane sau provocate de mișcări ale feței și maxilarului, atingerea tegumentelor sau însuflarea de aer rece spre față. Alimentarea și vorbirea pot deveni extrem de dificile. Pot exista zone "*trigger*" la nivelul feței, a căror atingere provoacă paroxisme. Atacurile pot fi urmate de o durere persistentă, mai puțin severă dar supărătoare și de sensibilitatea tegumentelor feței. Din fericire, atacurile se remit de obicei în cursul nopții.

Tipul durerii este caracteristic și, când nevralgia trigeminală este prezentă, diagnosticul nu este greu de stabilit, mai ales dacă se asistă la un paroxism. Eroarea uzuală constă în atribuirea nevralgiei trigeminale unei alte cauze și, din moment ce există multe situații în care poate să apară durere facială, posibilitățile de eroare sunt numeroase. Durerea cu caracter continuu nu este nevralgie trigeminală și trebuie luate în considerare alte cauze. Absența provocării durerii de către masticatie, vorbire sau atingerea punctelor "trigger" face diagnosticul improbabil. O dată ce diagnosticul este acceptat, este esențială excluderea leziunilor compresive care afectează nervul.

În stadiile precece, remisiunile durează luni sau ani dar la vârstnici ele sunt de regulă mai scurte. În toate cazurile, remisiunile tind să fie din ce în ce mai scurte pe măsura trecerii timpului și, în lipsa tratamentului, afecțiunea persistă toată viața.

Distribuția durerii este de regulă în una sau două diviziuni ale nervului. Prima diviziune este afectată rar inițial, dar durerea poate iradia în teritoriul ei, provenind de la diviziunea a doua. Dacă durerea începe în teritoriul celei de a doua diviziuni poate, după un timp, să o afecteze pe a treia și viceversa.

### Tratament

Introducerea carbamazepinei a revoluționat tratamentul acestei afecțiuni. Într-o proporție semnificativă de cazuri, paroxismele pot fi abolite sau reduse. Este necesară o doză de 200 mg de 3–5 ori pe zi. Ataxia și somnolența sunt efecte adverse care apar la dozele mari; agravarea ataxiei chiar la doze moderate poate influența negativ tratamentul în cazurile de scleroză multiplă. Pot să apară reacții de hipersensibilitate manifestate prin rash tegumentar sau, mai rar, depresie medulară dar acestea sunt din fericire rare.

Când carbamazepina este inefficientă sau netolerată, pot fi încercate alte medicamente ca fenitoină sau clonazepam, dar ele sunt rareori eficiente. În această situație se poate lua în considerare termocoagularea ganglionară. Aceasta trebuie efectuată numai dacă boala este instalată iar o remisiune de lungă durată este improbabilă. Nu trebuie efectuate decât dacă pacientul este complet incapabil să tolereze afecțiunea în pofida analgeticelor și sedativelor și dacă este pe deplin conștient de consecințe. Anestezia persistentă și, uneori, disesteziile pot fi supărătoare iar când prima diviziune devine anesteziată, trebuie evitate complicațiile secundare leziunilor corneene. Este posibilă limitarea anesteziei la aria afectată, menajând, de exemplu, ochiul dacă prima diviziune nu este implicată în simptomatologia dureroasă. Dacă termocoagularea eșuează, este indicată secționarea rădăcinii senzitive printr-o tehnică microchirurgicală care utilizează un abord prin fosa posterioară.

## Herpes-zoster oftalmic

La vârstnici, este susceptibilă afectarea nervului trigemen prin herpes zoster, prima diviziune fiind cea mai vulnerabilă. O sechelă gravă poate fi afectarea vizuală prin cicatrice corneene reziduale. La vârstnici, în mod particular, nevralgia postherpetică poate fi o sechelă. Aceasta determină dureri persistente, neremisibile spontan, asociate cu hiperestezie cutanată în aria afectată. Tratamentul este dificil. Unele analgetice, sedative și antidepressiv pentru combaterea depresiei secundare, adesea prezentă, pot avea oarecare efect.

## Neuropatia trigeminală izolată

Rareori, afectarea cronică izolată unilaterală sau bilaterală a nervului trigemen poate apărea ca manifestare în sindromul Sögren sau în lupusul eritematos sistemic deși, în cele mai multe cazuri, ea este idiopatică. Cicatrice nazale extinse și pierderi tisulare pot apărea secundar unor injurii repetate produse de scărpinat și zgâriat.



## Nervul facial

Nervul facial este în principal motor. Nervul traversează canalul facial din stânca osului temporal, în apropierea urechii medii și iese prin gaura stilomastoidiană. Ramurile sale se îndreaptă spre anterior, prin glanda parotidă pentru a se distribui la musculatura feței, inclusiv platysma coli. În interiorul osului pietros se desprinde o ramură pentru mușchiul scăriței. Nervul coarda timpanului, care transportă fibrele gustative de la două treimi anterioare ale limbii, se unește cu nervul facial în canalul facial, iar o ramură scurtă asigură inervația senzitivă cutanată a unei regiuni din meatul acustic extern. Nervul conține și fibre parasimpatice preganglionare destinate glandei lacrimale.

Deosebirea dintre leziunile de neuron motor central și periferic ale mușchilor faciali este de obicei facilă. În general, în leziunile neuronului motor central este păstrată forța musculară la nivelul mușchilor faciali superiori, deoarece aceștia au inervație emisferică bilaterală. Tonusul muscular nu se pierde în leziunile de neuron motor central, astfel că imobilitatea facială, care este o trăsătură dominantă a sindromului de neuron motor periferic, nu apare.

Nervul facial poate fi afectat împreună cu nervul trigemen în tumori de unghi pontocerebelos. În trecut, afectarea în infecții ale urechii medii era frecventă. Poate fi afectat în carcinomatoza meningeală, fracturi și tumori ale bazei craniului, într-o diversitate de neuropatii craniene și herpesul zoster cefalic, dar cea mai frecventă este, de departe, paralizia Bell (paralizia facială periferică "a frigore"). Mai periferic, nervul poate fi afectat în tumori parotidiene.

## Paralizia Bell

Acest termen descrie o paralizie facială unilaterală cu debut relativ rapid, datorată unei leziuni a nervului în canalul facial. Gustul poate fi de asemenea afectat. Poate apărea la orice vârstă, cel mai frecvent între 20 și 50 de ani și afectează ambele sexe în mod egal. Cauza este necunoscută. În stadiul acut nervul este edemațiat și compresia în interiorul canalului facial poate determina afectarea fibrelor nervoase.

Debutul este rapid și este frecvent precedat sau acompaniat de durere puternică retroauriculară, în regiunea mastoidiană. Aceasta dispare în câteva zile și nu este prezentă în toate cazurile. Paralizia atinge maximum de severitate în 1–2 zile, dar poate progresa în decurs de câteva zile. Poate apărea paralizie completă. În etajul inferior al feței aceasta poate produce o ușoară dizartrie și oarecare dificultate la alimentare, deoarece resturile alimentare se acumulează între arcadele dentare și obraji, iar lichidele băute refluează. Fața devine imobilă și, când pacientul zâmbește, aceasta deviază de partea sănătoasă. Paralizia mușchiului orbicular al ochiului determină imposibilitatea ocluziei voluntare a pleoapelor și apariția ectropionului, în special la subiectul vârstnic. Aceasta poate determina leziuni conjunctivale prin corpi străini sau conjunctivită. Dacă paralizia este parțială, etajul facial inferior este, în general, mai afectat decât cel superior.

În cazurile mai severe, pierderea gustului în două treimi anterioare ale limbii este adesea prezentă, iar paralizia mușchiului scăriței determină scăderea toleranței la sunete puternice de tonalitate înaltă.

Paralizia Bell trebuie diferențiată de leziunile selective ale nervului facial în trunchiul cerebral, caz în care gustul nu este

afectat. O paralizie facială mai ușoară, asemănătoare cu paralizia Bell, poate să apară în scleroza multiplă, în care examenul clinic evidențiază afectări neurologice mai extinse sau istoricul indică antecedente de suferință neurologică. În ceea ce privește leziunile periferice, trebuie excluse afecțiunile urechii medii. Paralizia facială datorată herpesului zoster cefalic va fi discutată ulterior. O paralizie facială poate fi o mononeuropatie în cadrul unei afecțiuni generalizate, dintre care cele mai importante sunt diabetul, borelioza Lyme și sarcoidoza. Paralizia Bell este rarori bilaterală, dar într-o astfel de situație trebuie suspectată existența unui sindrom Guillain-Barré. Acesta poate debuta prin deficit de forță la nivel facial, sau simptomatologia se poate limita la musculatura facială. Apariția deficitului de forță musculară la nivel facial bilateral ridică de asemenea suspiciunea de sarcoidoză.

În aproximativ 85% din cazurile de paralizie Bell, aceasta este rezultatul blocajului conducerii în interiorul canalului facial fără degenerare axonală, aceasta fiind efectiv situația în cazurile de paralizie ușoară. Blocajul de conducere este consecința probabilă a demielinizării segmentare. În cazul în care deficitul de forță musculară nu se agravează, toate aceste cazuri se remit complet în câteva săptămâni. În cazurile de paralizie totală, o proporție dintre acestea vor fi rezultatul blocului de conducere, dar în aproximativ 15 % din cazuri apare degenerare axonală. Cei cu bloc de conducere se vor remite satisfăcător în câteva săptămâni. La pacienții cu leziune degenerativă recuperarea trebuie să se producă prin regenerare axonală. Reinervarea nu apare mai devreme de 3 luni iar recuperarea este adesea incompletă sau chiar absentă. Sincineziile sunt frecvente după reinervare, astfel încât clipitul, de exemplu, poate determina contracția simultană a comisurii bucale ipsilaterale. Se poate produce, de asemenea, o reinervare parasimpatică aberantă, ceea ce determină apariția lăcrimării ca răspuns la stimuli gustativi ("lacrimi de crocodil").

Excitabilitatea axonală se păstrează distal de leziune timp de 3–4 zile după întrerupere. Nu este posibilă certificarea degenerării axonale prin teste electrodiagnostice, în această perioadă. După acest interval, stimularea electrică a nervului facial la nivelul găurii stilomastoidiene prin impulsuri scurte va determina contracția musculară dacă paralizia este prin bloc de conducere sau nu se va obține nici un răspuns dacă s-a produs degenerare axonală.

În stadiile precece, obiectivul principal al tratamentului este prevenirea fie a unei leziuni parțiale, fie a paraliziei complete datorată unui bloc de conducere care progresează spre o leziune degenerativă. Există dovezi că tratamentul cu corticosteroizi este avantajos prin reducerea edemului nervului. Astfel, este justificat tratamentul cu corticosteroizi al tuturor cazurilor diagnosticate în primele zile de la debut. Este indicat un tratament cu durată de o săptămână, cu doză inițială mare.

S-a luat în considerare decompresia chirurgicală a nervului. Pentru a fi eficientă, aceasta trebuie efectuată precece, ceea ce nu se justifică deoarece 85% din cazuri se remit satisfăcător fără tratament. Până în prezent, nu se pot determina cu exactitate cazurile care vor evolua spre o leziune degenerativă. Dacă aceasta ar fi fost posibil, decompresia s-ar fi putut efectua în aceste cazuri selecționate.

Este utilă efectuarea de studii electrodiagnostice la o săptămână de la debut. Dacă aceasta depistează o leziune degenerativă, atunci se știe că recuperarea va fi întârziată. Poate fi utilă o proteză dentară care să ridice comisura bucală pentru a reduce deformarea facială. Pacienții cu ectropion sever pot necesita o tarsorafie laterală pentru protejarea ochiului. Stimularea electrică a mușchilor faciali paralizați nu modifică în nici un fel prognosticul.



În cazurile în care nu se produce regenerarea, operația poate fi efectuată din considerente estetice, pentru compensarea deformării faciale. Comisura bucală poate fi ridicată printr-o bandă fascială atașată de fascia temporală, dar rezultatul nu este niciodată suficient de bun. Restaurarea tonusului facial poate fi obținută prin anastomozarea nervului hipoglos la facial, dar cu prețul denervării limbii pe partea ipsilaterală. Nici o intervenție chirurgicală nu trebuie întreprinsă dacă nu a trecut suficient timp care să permită regenerarea. Această așteptare trebuie să fie de circa 9 luni.

## Paralizia facială datorată herpesului zoster "geniculat" (sindromul Ramsay-Hunt)

Paralizia facială cu debut rapid, acompaniată de durere severă în interiorul și în jurul meatului acustic extern și la nivelul gâtului poate însoți zosterul cefalic. Pot fi detectate vezicule în ureche și ulceratii în conductul auditiv sau în orice altă zonă a capului. Ocazional, apar concomitent vertije, tinnitus și un oarecare grad de surditate prin afectarea nervului opt (herpes zoster otic). Prognosticul pentru recuperarea paraliziei faciale este mai rezervat decât în paralizia Bell.

## Spasmul hemifacial

Aceasta este o afecțiune unilaterală care afectează mușchii faciali și produce mișcări contractile și clonice neregulate ale acestora, de obicei, cu debut insidios. Apare cel mai frecvent la femei de vârstă medie. Poate exista un ușor deficit de forță a musculaturii faciale, dar nu apar paralizii severe. De obicei nu poate fi evidențiată o cauză subiacentă. Această afecțiune interesează selectiv nervul facial, în interiorul trunchiului cerebral sau la nivelul fosei posterioare.

Debutază prin contracții intermitente la nivelul mușchilor faciali perioculari și la nivelul comisurii bucale. Aceste mișcări cresc progresiv ca frecvență și se extind afectând și restul musculaturii faciale, adesea progresia făcându-se pe parcursul mai multor ani. Dacă devin severe, fața este contorsionată prin spasme clonice neregulate care pot menține ochiul închis perioade îndelungate. Distorsiunea facială poate fi extrem de neplăcută pentru pacient, care observă că spasmul tinde să se accentueze la stresul emoțional.

Această afecțiune trebuie diferențiată de fasciculațiile faciale benigne ("bătăia pleoapelor"), de obicei perioculare care apar în caz de fatigabilitate, stres și de contracțiile miokimice care sunt întâlnite ocazional ca o manifestare în scleroza multiplă. Ultimele sunt mișcări neregulate, persistente ale mușchilor faciali care retrocedează în 1-2 săptămâni. Diagnosticul diferențial al acestor afecțiuni se face prin electromiografie (vezi subcapitolul 2.5.).

Nu există nici un tratament satisfăcător disponibil. Dacă accentuarea la stimulii emoționali este evidentă, administrarea de diazepam sau preparate similare poate produce o ușoară ameliorare. În cazurile severe, injectarea de toxină botulinică poate fi utilă, dar această operațiune trebuie repetată. Este menționată intervenția neurochirurgicală ca tratament al compresiei nervului în cursul traiectului său intracranian de către vase aberante.

## Nervul glosofaringian

Cel de-al IX-lea nerv cranian părăsește craniul prin gaura jugulară, lângă nervul X. Nervul glosofaringian inervează mușchiul stilofaringian și mușchii constrictori ai faringelui. Fibrele parasimpatice asigură inervația glandei parotide. Fibrele senzitive provin din treimea posterioară a limbii, din ureche, din conductul auditiv și din nazofaringe, iar aferențele chemoreceptoare și baroreceptoare provin de la sinusul carotidian.

Rareori nervul glosofaringian este afectat izolat. Leziunile apar de obicei împreună cu cele ale nervului vag și dau naștere disfagiei, afectării sensibilității faringiene și pierderii sensibilității gustative în treimea posterioară a limbii. Poate fi afectat în sindromul de gaură jugulară (sindromul Vernet) împreună cu nervii vag și accesori, cele mai frecvente cauze fiind tumorile glomice și carcinoamele metastatice. Nervul poate fi, de asemenea, afectat în neuropatia difterică și polinevrita craniană.

Nevralgia glosofaringiană este o formă rară de nevralgie. Caracteristicile sale sunt de altfel comparabile cu cele ale nevralgiei trigeminale în ceea ce privește severitatea durerii, circumstanțele apariției scurtelor paroxisme, provocarea ei de către diferite acțiuni precum vorbitul sau mestecatul și remisia sa. Ca și nevralgia trigeminală este întâlnită frecvent la vârstnici iar durerea poate fi limitată inițial la ramuri individuale. Astfel, durerea poate fi simțită în profunzimea urechii, datorită ramurii timpanice, sau la nivelul gâtului, datorită ramurilor faringiene.

Tratamentul cu carbamazepină poate fi eficient. În cazul durerilor severe, necalmate de acest medicament, poate fi necesar un tratament chirurgical care constă de obicei în secționarea nervului.

## Nervul vag

Nervul cranian zece are o structură complexă. În interiorul cutiei craniene este însoțit de diviziunea craniană a nervului accesori. Părăsește craniul prin gaura jugulară. Fibrele somatosenzitive provin de la conductul auditiv iar fibrele visceroaferele provin de la faringe, laringe, trahee, esofag și viscerele toracice și abdominale. Fibrele motorii se distribuie la musculatura striată a palatului și faringelui și prin nervii laringei extern și recurent la musculatura laringelui. Fibrele parasimpatice asigură inervația glandei parotide (prin nervul glosofaringian), a inimii și a viscerelor abdominale.

Simptomele importante de afectare a nervului vag sunt cele legate de inervația faringiană și laringiană. Celulele de origine ale nucleului ambiguu din bulb pot fi lezate în sindromul medular lateral, afecțiunile neuronului motor și în poliomielița acută bulbară determinând disfagie și disfonie. Afectarea împreună cu nervul glosofaringian în sindromul de gaură jugulară a fost deja menționată. Nervul laringeu recurent poate fi afectat în timpul operațiilor pe tiroidă sau prin tumori cervicale ori intratoracice, de obicei carcinom bronșic. Nervul laringeu recurent stâng poate fi afectat în anevrismele de arc aortic. Nu sunt rare leziunile izolate, inexplicabile de nerv laringeu recurent.

Leziunile nucleare sau vagale înalte, ca și cele care afectează laringele, produc paralizie de vâl palatin și faringiană. Dacă paralizia palatofaringiană este unilaterală, ea este asimptomatică. Lueta este deplasată de partea contralaterală în timpul fonației iar sensibilitatea faringiană este afectată pe partea leziunii. În paralizia bilaterală există pareza de palat care determină vocea nazală și regurgitarea nazală a lichidelor în timpul tentativelor



de a înghiți. Paralizia palatofaringiană bilaterală poate fi întâlnită în leziunile de neuron motor, poliomielită bulbară, neuropatie difterică și polinevrita craniană.

Paralizia laringiană intrinsecă unilaterală prin leziuni ale nervului recurent poate fi asimptomatică sau poate determina răgușeală. Dacă este afectat și nervul laringeu superior determinând paralizia mușchiului cricotiroidian, coarda vocală afectată se găsește în poziție paramediană, relaxată. Efectele leziunii bilaterale a nervilor laringei recurenți depind de gradul de apropiere a corzilor vocale. Leziunile cu debut insidios au tendința să determine disfonie și, de asemenea, stridor la efort. În leziuni parțiale, apropierea semnificativă a corzilor vocale poate rezulta prin paralizia selectivă a mușchilor abductori, determinând îngustarea căilor aeriene și necesitând uneori traheostomie. În leziunile bilaterale care afectează concomitent nervii laringei recurenți și superiori, ambele corzi vocale sunt paralizate și se află în poziție relaxată. Fonația este imposibilă.

## Nervul spinal accesoriu

Nervul cranian unsprezece își are originea în măduva cervicală superioară și bulbul inferior. Nervul trece prin gaura occipitală și se unește cu porțiunea craniană a nervului înainte ca acesta să părăsească craniul prin gaura jugulară. Nervul spinal accesoriu se separă ulterior și inervează mușchii sternocleidomastoidian și trapez, ultimul fiind inervat și de către plexul cervical.

Nervul poate fi afectat de leziuni în regiunea găurii jugulare, dar mai frecvent în cadrul traumatismelor cervicale sau al operațiilor de extirpare a unor formațiuni cervicale, în mod particular când se traversează triunghiul posterior al gâtului. Leziuni izolate, inexplicabile ale nervului pot fi întâlnite ocazional.

Paralizia unilaterală a mușchiului sternocleidomastoidian trece de obicei neobservată de către pacient. Mușchiul nu proemină când capul este întors spre partea contralaterală. Paralizia trapezului determină, pe de altă parte, dificultate în ridicarea brațului deasupra orizontalei, în ridicarea umărului și apropierea scapulei de linia mediană și, prin acestea, dificultate în deplasarea posterioară a brațului în extensie. Umărul este căzut când brațul atârna de partea ipsilaterală și scapula proemină moderat când pacientul încearcă să ridice brațul lateral.

## Nervul hipoglos

Nervul hipoglos inervează toți mușchii limbii, atât intrinseci cât și extrinseci. Părăsește craniul prin gaura condiliană anterioară. O leziune unilaterală a nervului hipoglos determină paralizia și atrofia ipsilaterală a limbii. În timpul protruziei limba deviază de partea paralizată. Articulația cuvintelor nu este modificată. Nervul poate fi afectat prin tumori în regiunea găurii condiliene anterioare, sau prin tumori sau traumatisme cervicale penetrante. Dacă leziunea este situată unilateral, în regiunea inferioară a trunchiului cerebral, poate fi combinată cu hemiplegie contralaterală.

Regiunile bilaterale determină atrofie generalizată a limbii. Protruzia devine imposibilă și articulația cuvintelor este afectată. Cauza cea mai frecventă o reprezintă leziunea de neuron motor (paralizia bulbară progresivă). Atrofia limbii este însoțită de obicei de fasciculații.

## Bibliografie

- Adour, W.E.K., et al. (1972). *Prednisone treatment for idiopathic facial paralysis (Bell's palsy)*. În: New England Journal of Medicine 287, 1268-75.
- Asbury, A.K., Aldredge, H., Hershberg, R., and Fisher, C.M. (1970). *Oculomotor palsy in diabetic mellitus: a clinicopathological study*. În: Brain 93, 555-66.
- Brodal, A. (1965). *The cranial nerves* (2nd edn), Blackwell Scientific, Oxford.
- Bruyn, G.W. (1983). *Glossopharyngeal neuralgia*. În: Cephalgia 3, 143-9.
- Cogan, D.G. (1956). *Neurology of the ocular muscles* (2nd edn). C.C. Thomas, Springfield.
- Cogan, D.G. (1966). *Neurology of the visual system*. C.C. Thomas, Springfield.
- Dyck, P.J., Thomas, P.K., Griffin, J.W., Low, P.A., and Poduslo, J.F. (ed.) (1993). *Peripheral neuropathy* (3rd edn). W.B.Saunders, Philadelphia.
- Esslen, E. (1977). *The acute facial palsies. Investigations on the localization and pathogenesis of meatalabyrinthine facial palsies*. Springer Verlag, New York.
- Farrell, D.A. and Medsger, A. (1982). *Trigeminal neuropathy in progressive systemic sclerosis*. În: American Journal of Medicine 73, 57-61.
- Katusic, S., Beard, C.M., Bergstralh, E., and Kurland, L.T. (1990). *Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia*. În: Annals of neurology 27, 89-95.
- Lecky, B.R.F., Hughes, R.A.C., and Murray, N.M.F. (1987). *Trigeminal sensory neuropathy. A study of 22 cases*. În: Brain 110, 1463-86.
- Rush, J.A. and Younge, B.R. (1966). *Paralysis of cranial nerves III, IV and VI: causes and prognosis of 1000 cases*. În: Archives of Ophthalmology 99, 76-89.

## 3.7. Sistemul nervos autonom

R. BANNISTER

(Traducerea: Inimioara Cojocaru și Virgil Apostol)

Sistemul nervos autonom inervează toate viscerele corpului. Acesta prezintă o organizare nervoasă complexă la nivelul creierului, măduvei spinării și periferic ca și sistemul nervos somatic, dar rămâne predominant involuntar și autonom. După cum a afirmat Claude Bernard, "natura a gândit prevăzător să scoată aceste fenomene importante de sub controlul unei voințe posibil ignorante". Langley, care în 1898 a propus termenul "sistem nervos autonom", și-a bazat experiențele pe blocarea sinapselor din ganglioni sub acțiunea nicotinei. În 1921, Loewi a descoperit "*Vagusstoff*" (substanța vagală), care este eliberată prin stimularea nervului vag și care s-a dovedit a fi acetilcolina. În același an, Cannon a descoperit că *simpatina*, identificată mai târziu cu noradrenalina, este produsă prin stimularea trunchiului simpatic. Baza a fost deci fixată pentru distincția făcută de Dale între transmisia colinergică și adrenergică din sistemul nervos autonom.

## Anatomie și fiziologie

Sistemul nervos autonom periferic, un sistem eferent, este alcătuit din neuroni care sunt dispuși în afara sistemului nervos central și care asigură inervația viscerală. Atât sistemul simpatic cât și cel parasimpatic au neuroni preganglionari la nivel cerebral și medular situați după cum se observă în fig.3.19. Ramurile aferente ale reflexelor autonome pot fi situate în orice nerv aferent.



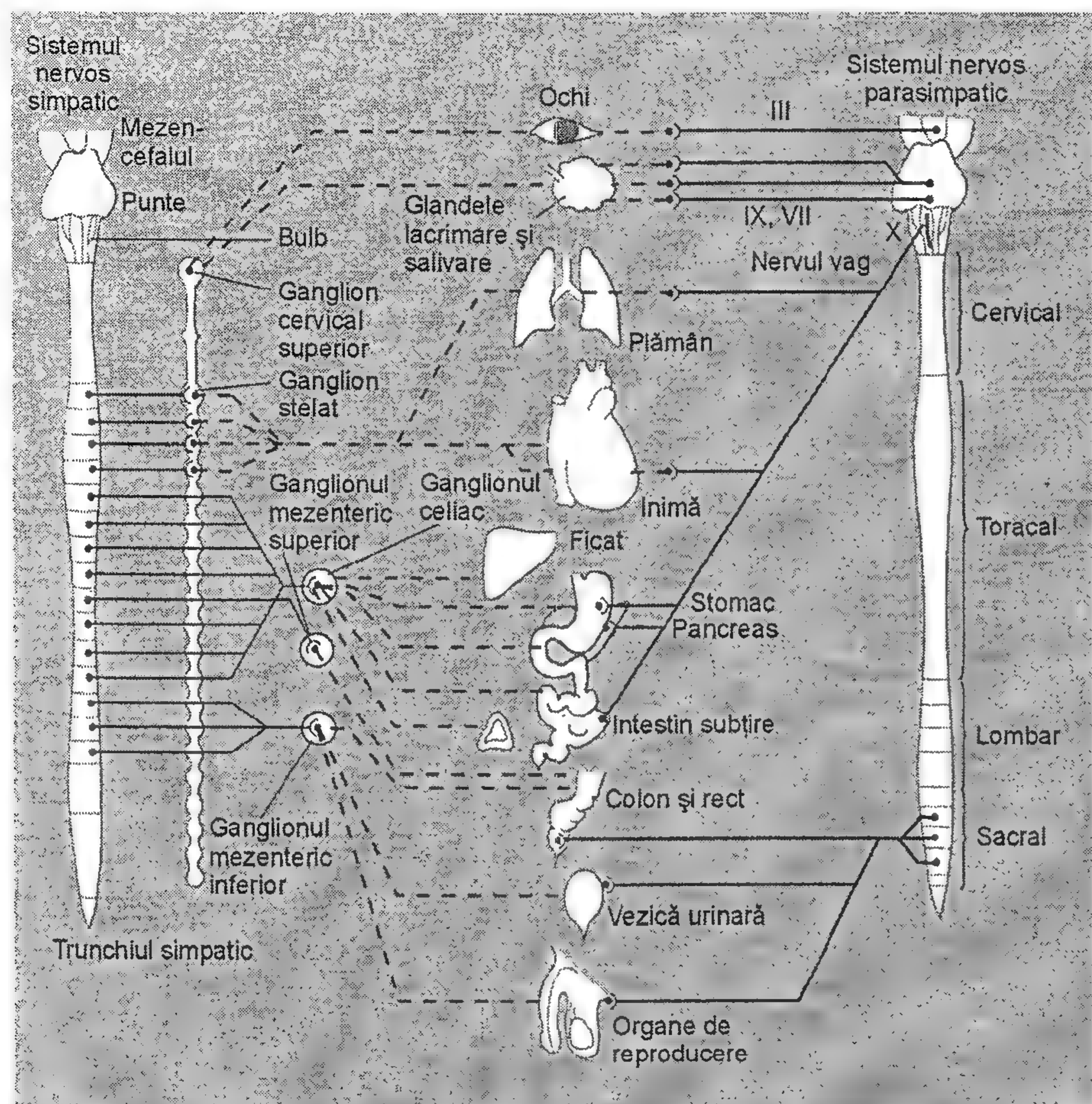


Fig.3.19. Sistemul nervos autonom periferic. Inervația simpatică a vaselor, glandelor sudoripare și a mușchilor piloerectori nu este figurată. Liniile continue – axoni preganglionari; liniile întrerupte – axoni postganglionari (reprodus după Bannister, 1992, cu permisiunea autorului).

Fibrele simpatică preganglionare sunt mielinice și părăsesc rădăcinile spinale ca ramuri comunicante albe și fac sinapsă la nivelul ganglionilor. Fibrele postganglionare nemielinice ajung la nivelul rădăcinilor spinale anterioare prin modalități ilustrate în fig 3.20, deși unele fibre simpatică traversează ganglionii și fac sinapsă în ganglioni mult mai periferici, urmând dispoziția fibrelor parasimpatică.

Transmițătorul la nivelul tuturor terminațiilor preganglionare este acetilcolina, care nu este blocată de atropină (efect nicotinic), în timp ce acțiunea acetilcolinei la nivelul capătului distal al fibrelor postganglionare colinergice este blocată de atropină (efect muscarinic). Noradrenalina este principalul transmițător pentru nervii simpatici postganglionari, excepție fiind nervii cu rol în sudorație, care la oameni sunt colinergici, unele fibre vasodilatoare pentru mușchi și, de asemenea, adrenosuprarenala, care este inervată de fibre preganglionare (colinergice) și care, ea însăși, secretă îndeosebi adrenalină. Noradrenalina este depozitată la nivelul terminațiilor și este eliberată prin activitatea nervoasă sau prin medicamente simpatomimetice, care pot să acționeze parțial indirect asupra ganglionilor sau central (ca efedrina și amfetamina) sau asupra terminațiilor (precum fenilefrina sau tiramina). Acțiunile diferite ale noradrenalinei și adrenalinei sunt determinate de efectele relative asupra diferiților receptori.  $\alpha$ -Receptorii pot fi atât postsinaptici ( $\alpha_1$ ) sau presinaptici ( $\alpha_2$ , care atunci când sunt

stimulați scad eliberarea transmițătorului).  $\beta$ -Receptorii mediază vasodilatația, în special în mușchi, cresc ritmul și forța inimii cu tendința la aritmii și determină relaxare bronșică. Ei sunt divizați în  $\beta_1$  receptori, mediind acțiunea cardiacă cronotropă a izoprenalinei și  $\beta_2$ -receptori, care sunt responsabili pentru majoritatea efectelor periferice ale stimulării  $\beta$ -adrenergice.

Celulele sistemului nervos autonom tind să funcționeze în asociere și aceasta este realizată predominant prin joncțiuni intercelulare la nivelul celulelor ganglionare care au fost demonstrate prin microscopie electronică și tehnici de secționare la criostat. Ganglionii autonomi conțin, de asemenea, celule mici intens fluorescente, care conțin multe peptide, considerate a fi modulatori și transmițători la nivel sinaptic. Substanța P, peptidul vasoactiv intestinal (VIP), enkefalinele și somatostatina au fost identificate la nivelul ganglionilor autonomi, deși rolul lor precis în controlul transmisiei nervoase nu este încă bine cunoscut.

Informațiile anterioare asupra unui simplu antagonism între sistemul simpatic-adrenergic, determinând mai degrabă răspunsuri neselective de tipul "totul sau nimic", și sistemul parasimpatic-colinergic, dovedind activitate tonică, au deschis drumul către o nouă imagine a sistemului nervos autonom cu mare selectivitate. Deși cele două sisteme, în general, prezintă funcții antagoniste, există o subtilitate a acțiunii integrative cel puțin la fel de complexă ca cea a sistemului nervos somatic. Au fost descoperiți noi transmițători și modulatori, mulți foarte activi, precum și



receptori, atât presinaptici cât și postsinaptici, care pot fi blocați, activați sau modificați ca număr sau afinități. Au apărut principii generale biologice noi privitoare la reglarea “în sus” și “în jos” prin agonisti ai numărului și afinităților receptorilor și prin manipularea farmacologică a receptorilor presinaptici și postsinaptici prin eliberarea transmițătorilor, depleție sau blocaj.

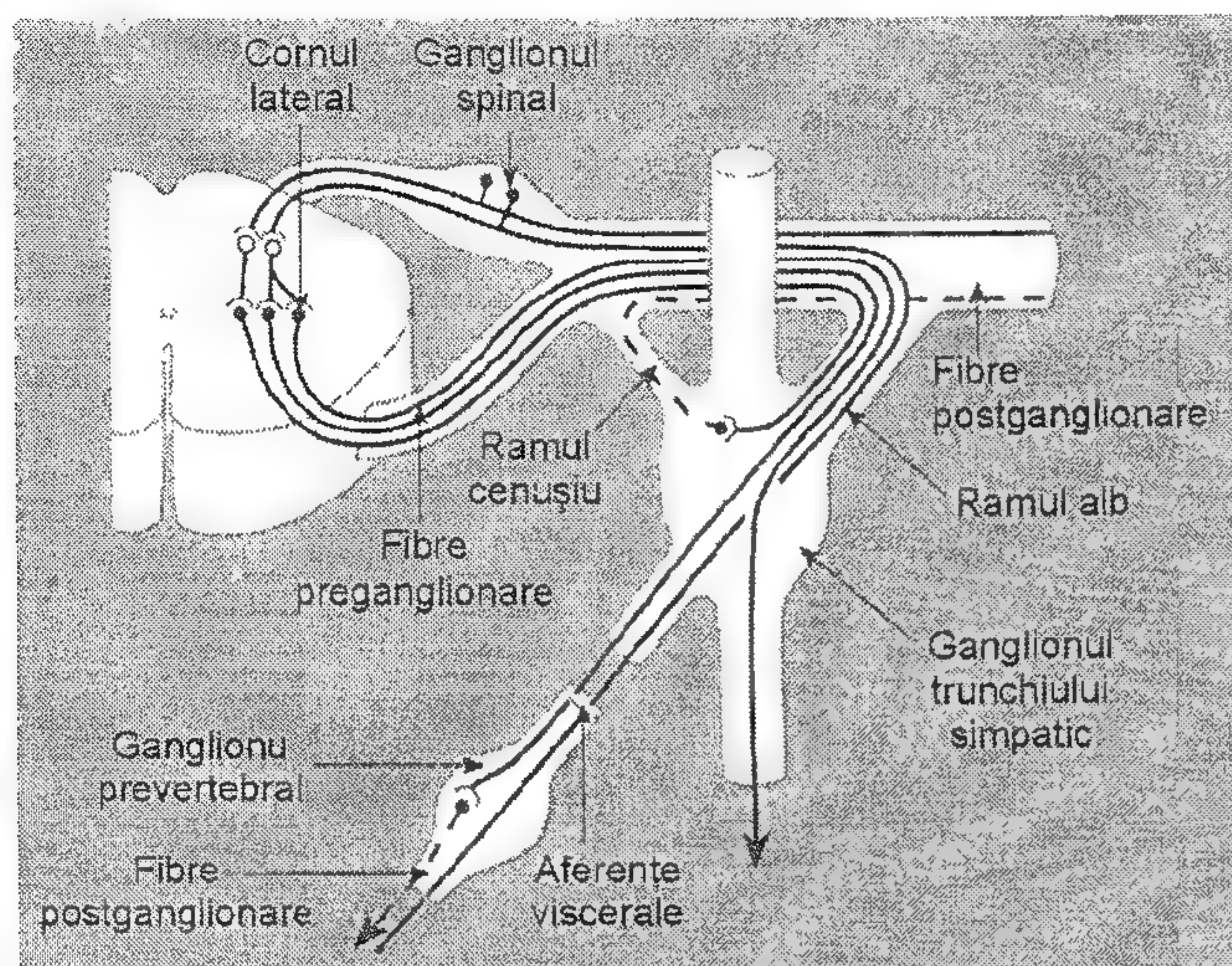


Fig. 3.20. Arcul reflex spinal autonom (Reprodus după Bannister, 1992, cu permisiunea autorului).

### Clasificarea afecțiunilor autonome

(tabelul 3.9)

O clasificare convenabilă a sindroamelor de insuficiență autonomă primară, cazuri fără cauze determinate cunoscute, este următoarea:

1) insuficiența autonomă pură, fără afecțiuni neurologice asociate;

2) insuficiența autonomă și atrofia multisistemică cu o varietate de tulburări neurologice (de obicei, dar nu întotdeauna incluzând parkinsonismul);

3) insuficiența autonomă și boala Parkinson aparentă.

Insuficiența autonomă apare izolat sau ca element asociat în două tipuri distincte și recunoscute de afecțiuni neurodegenerative: atrofia multisistemică și boala Parkinson (vezi capitolul 10). Shy și Drager (1960) au descris sindromul neurologic complex care le poartă numele, denumit în prezent insuficiență autonomă cu atrofia multisistemică, în care hipotensiunea posturală poate fi însoțită de semne piramidale, extrapiramidale și cerebeloase. Mai târziu a fost recunoscută o variantă rară în care insuficiența autonomă a fost asociată cu boala Parkinson aparent tipică. Cazurile de insuficiență autonomă pură examinate la necropsie au evidențiat fie incluzii intranucleare cu corpi Lewy, legând aceste cazuri de boala Parkinson, fie modificări minore de tipul atrofiei multisistemice.

Tabelul 3.9. Clasificarea afecțiunilor autonome (adaptată după Bannister și Mathias, 1992, cu permisiune)

Centrale, primare
Insuficiență autonomă pură
Insuficiență autonomă cu atrofia multisistemică
Insuficiență autonomă cu boala Parkinson
Centrale, secundare
Leziuni cerebrale centrale: craniofaringioame, leziuni vasculare
Infecții ale sistemului nervos central; tabes dorsalis, boala lui Chagas, HIV
Leziuni ale măduvei spinării
Disautonomie familială
Genetice: deficiență a dopamin $\alpha$ -hidroxilazei
Neuropatii autonome distale
Afecțiuni medicale generale: diabet, amiloidoză, porfirie, boala Tangier, boala Fabry, HIV
Afecțiuni autoimune: pandisautonomia acută sau subacută; sindromul Guillain-Barré, miastenia, artrita reumatoidă
Medicamente
Substanțe neurotoxice: alcoolism, encefalopatie Wernicke
Tranchilizante: fenotiazine, barbiturice
Antidepresive: tricyclice, inhibitori de monoaminoxidază
Medicamente hipotensoare vasodilatatoare: prazosin, hidralazine
Medicamente hipotensoare cu acțiune centrală: metildopa, clonidină
Medicamente blocante ale neuronilor adrenergici: guanetidină, betanidină, debrisochină
Medicamente blocante $\alpha$ -adrenergice: fenoxibenzamină, labetalol
Medicamente blocante ale ganglionilor: hexametoniu, mecamilamina
Inhibitori ai enzimelor de conversie a angiotensinei: captopril

Rarele cazuri de insuficiență autonomă cu boala Parkinson sunt distincte de cele cu atrofia multisistemică în care degenerarea striatonigrală sau atrofia olivopontocerebeloasă sau ambele pot fi prezente.

### Caracteristicile clinice ale sindroamelor insuficienței autonome primare

Caracteristicile clinice ale insuficienței autonome primare sunt similare atât în insuficiența autonomă pură, cât și în insuficiența autonomă cu atrofia multisistemică. Dacă efectele medicamentelor sau insuficiența adrenergică au fost excluse, hipotensiunea posturală persistentă este sigur datorată unei leziuni nervoase și cele mai frecvente simptome ale hipotensiunii posturale sunt vertijul postural și oboseala sau crizele de pierdere a conștiinței la efort sau după mese. Totuși, primele simptome ale insuficienței autonome sunt ușoare, insidioase și frecvent neobservate sau diagnosticate greșit. Pacienții sunt de vârstă medie sau vârstnici iar bărbații sunt afectați aproximativ de două ori mai mult decât femeile. La bărbați, impotența și pierderea libidoului sunt frecvent primele simptome. Pacienții care trăiesc într-un mediu cald se pot plânge de incapacitatea de a transpira. Mai târziu, apar primele simptome ale vertijului postural sau sincopă, urmate de simptome ale vezicii urinare, incluzând incontinența. Atacurile posturale pot fi atacuri de cădere asemănătoare cu disfuncția vasculară bruscă a trunchiului cerebral, dar mai frecvent apare o reducere gradată a conștiinței de aproximativ o jumătate de minut, în timp ce pacientul stă în picioare sau merge. O durere tranzitorie la nivelul cefei, iradiind către regiunea occipitală a craniului și către umeri, precede frecvent pierderea propriu-zisă de conștiință. Uneori există tulburări de vedere tranzitorii, scotoame, halucinații pozitive sau vedere telescopată, sugerând o ischemie a lobului occipital. Pacientul poate cădea în genunchi. Experiența îl învață că după ce stă culcat câteva minute dispar toate simptomele, inclusiv cefaleea occipitală. Recuperarea după astfel de simptome neurologice tranzitorii este de obicei completă.



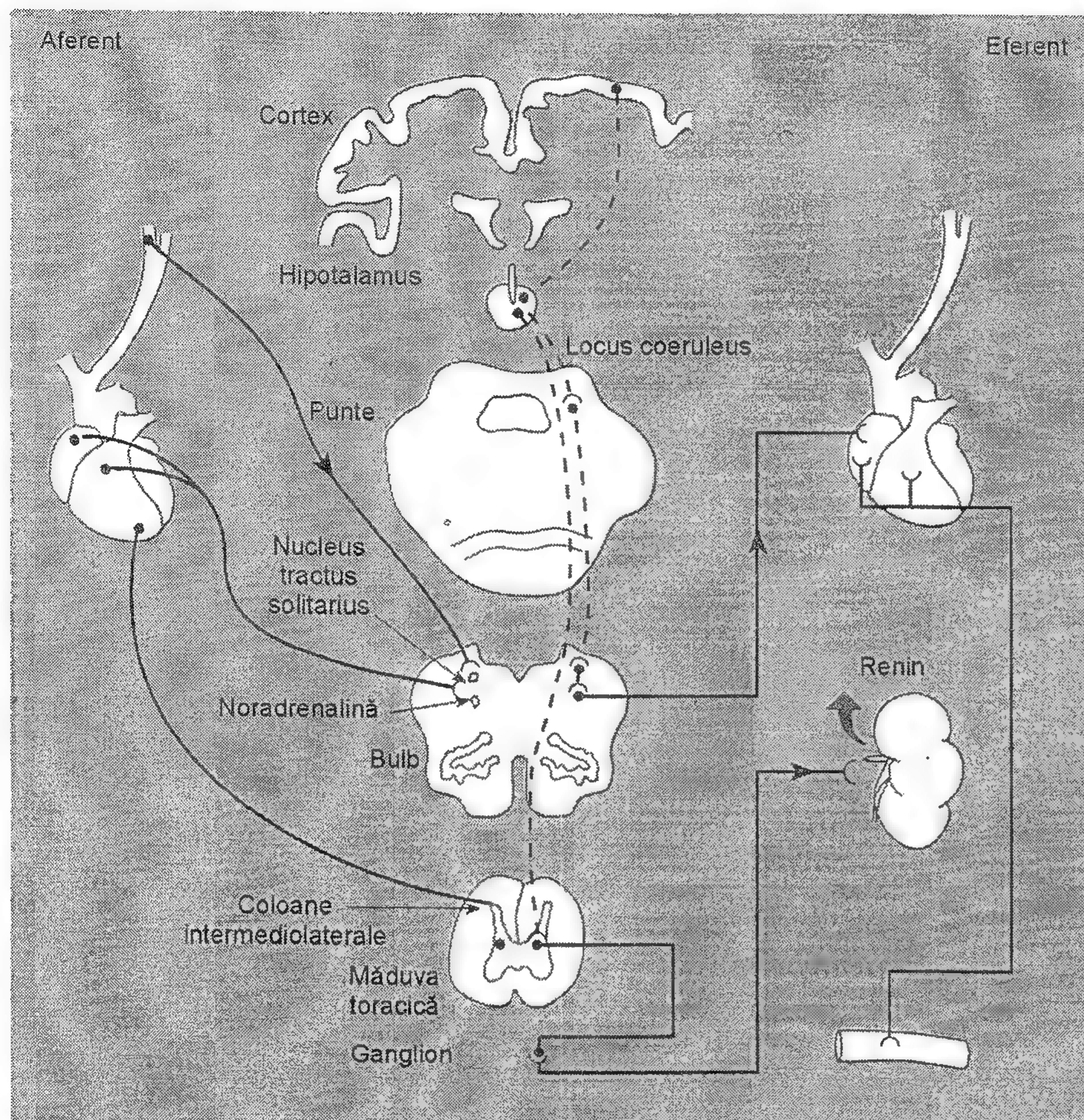


Fig. 3.21. Diagrama mecanismelor de control cardiovascular. LC-locus coeruleus; NTS-nucleul tractului solitar; R-renină (Reprodus după Bannister și Mathias, 1992, cu permisiunea autorilor).

Accidentele cerebrovasculare ocluzive sunt rare, fapt posibil întrucât bolnavul prezintă vasodilatație cerebrală continuă datorită perioadelor lungi – ani – de hipotensiune posturală. Atacurile diferă de leșinul obișnuit prin aceea că bolnavul nu transpiră și nu există bradicardie vagală. Boala pare a progresa timp de 5 sau mai mulți ani înainte de a surveni o incapacitate semnificativă. Apar unele acuze rare nonneurologice. Unii pacienți, dacă sunt tratați prin repaus la pat pentru simptome hipotensive, dezvoltă o hipertensiune de decubit persistentă de o asemenea severitate încât pot prezenta edem papilar cu hemoragii retiniene.

La pacienții cu insuficiență autonomă, ingestia alimentelor determină modificări hormonale, nervoase și hemodinamice regionale care pot fi legate de o scădere marcată a presiunii sanguine, chiar în poziție de decubit. Aceasta poate fi o problemă clinică considerabilă. După ingestia alimentelor, apare vasodilatația splanhnică, datorită peptidelor vasoactive (posibil somatostina), care nu este contracarată de efecte hemodinamice adecvate în alte teritorii circulatorii.

Modificările neurologice din atrofia multisistemică sunt la fel de insidioase ca și manifestările cardiovasculare. Ele pot fi însă mai precoce. Cele mai frecvente semne precoce sunt din categoria bolilor extrapiramidale în care rigiditatea este mai evidentă decât akinezia sau tremorul. Diagnosticul real este stabilit dacă hipotensiunea posturală ușoară se agravează sub tratamentul cu levodopa sau dacă se constată o lipsă neașteptată de efect a acestui tratament, medicul considerând inițial cazul ca fiind boală Parkinson. La unii pacienți, tremorul cerebelos, adeseori cu o

marcată componentă de trunchi, este semnul cel mai precoce al implicării cerebeloase. Sindromul extrapiramidal poate progresa și pot fi prezente semne și simptome adiționale, incluzând semne piramidale, atrofii musculare, inegalitate pupilară și anomalii respiratorii, incluzând apneea de somn și stridorul laringian. Ordinea apariției simptomelor neurologice este variabilă. Atrofia trunchiului cerebral cu atrofia punții, a pedunculilor cerebrali, atrofia vermisului și cortexului cerebelos pot fi demonstrate prin examen CT, RMN sau PET.

## Testarea funcției autonome

### Introducere

Testarea funcției autonome (tabelul 3.10) este complicată prin faptul că în interiorul fiecărei părți eferente din sistemul nervos autonom apar răspunsuri parțiale și orice defect, central sau periferic, poate fi parțial corectat de alte mecanisme neuronale, chimice sau hormonale. Dacă adăugăm că leziunile cauzate de boală sunt frecvent multiple și variabile, sarcina de a corela defectele reflexelor cu patologia poate părea dificilă. Totuși, sistemul cardiovascular s-a dovedit a fi indicat pentru analiza disfuncțiilor autonome; analiza controlului cardiovascular este dublu relevantă, întrucât hipotensiunea posturală este unul dintre cele mai frecvente simptome ale funcției autonome afectate.



Tabelul 3.10. Câteva teste clinice utile ale insuficienței autonome (adaptate după Bannister și Mathias, 1992, cu permisiunea autorilor)

Reflexe cardiovasculare
Teste folosite și răspunsurile:
1. Modificare a posturii: presiunea sanguină și alura ventriculară monitorizate atunci când subiectul este în decubit, apoi repetarea măsurătorilor la 60°.
Rata pulsului și răspunsul la noradrenalina plasmatică în ortostațiune. Presiunea negativă asupra regiunii inferioare a corpului este o alternativă la ortostațiune
2. Respirația profundă: prezența sau absența aritmiei sinusale; test al căii eferente vagale
3. Masajul sinusului carotidian: de partea dreaptă și stângă, apoi monitorizarea ritmului cardiac și a presiunii arteriale; test al căii eferente vagale. precauție în cazul sensibilității crescute
4. Hiperventilație: timp de 30 s, determinând hipocapnie și scăderea presiunii arteriale; răspunsul sugerează leziune aferentă, dacă este blocat baroreflexul
5. Apneea inspiratorie: determină vasoconstricție reflexă a mâinilor; reflex medular
6. Stres: determină hipertensiune și tahicardie; teste ale căii eferente simpatiche:
a) strângerea pumnului, susținută submaximal pentru 90s
b) trezire corticală bruscă la zgomot neașteptat
c) calcule mentale (scăderi seriate rapide ale numărului 7 din 100)
d) testul presor la rece - mâna menținută în apă la 4° C timp de 90 s
7. Ținerea voluntară a respirației: test al controlului central al respirației; prelungit dacă există disfuncție aferentă vagală
8. Manevra Valsalva: după o inspirație profundă, bolnavul efectuează o expirație forțată de 12 s printr-un tub conectat la un manometru cu mercur. Majoritatea subiecților pot menține o presiune de 30 mm Hg. La subiecții normali există o tahicardie crescândă cu durata de 10 s sub expirație forțată susținută. Presiunea sanguină scade inițial, dar poate înceta să scadă după primele câteva secunde dacă vasoconstricția simpatică periferică este normală. La eliberarea respirației în mod normal presiunea sanguină crește și apare o bradicardie compensatorie
9. Teste farmacologice:
a) noradrenalina plasmatică în repaus și după 30 min de ortostatism
b) răspuns presor și bradicardie la perfuzia de noradrenalină (sau fenilefrină), test al sensibilității baroreflexe
c) răspuns presor și răspuns noradrenalinic la perfuzia cu tiramină; testul acumulării citoplasmatice a noradrenalinei
d) bradicardie la atropină; test al funcției vagale
Transpirație
1. Răspuns la încălzirea corpului pentru a determina ridicarea temperaturii orale sau rectale cu 1° C în 90 min. Înregistrarea transpirației și măsurarea perfuziei sanguine la mâini. Test al căii simpatiche de la hipotalamus la periferie
2. Răspuns la încălzirea de scurtă durată a trunchiului cu o lampă electrică pentru 90 s; un răspuns reflex, fără implicarea schimbării temperaturii corpului, utilizând aceleași căi eferente ca la răspunsul la încălzirea corpului
3. Răspunsuri la pilocarpina intramusculară; acționează direct pe glandele sudoripare
4. Răspuns pilomotor și sudomotor la metacolină intradermică; absent în leziunea postganglionară completă
Răspunsuri pupilare
1. Instilarea a 1:1000 adrenalină. Răspuns: dilatare după denervare postganglionară simpatică; fără efect pe pupila normală
2. Instilarea soluției proaspete de cocaină 2,5 %. Răspuns: dilatarea pupilei normale; fără efect după denervarea simpatică
3. Instilarea soluției proaspete de 2,5 % metacolină. Răspuns: Constricție după denervare parasimpatică; fără efect asupra pupilei normale
Răspuns cutanat
Injectarea intradermică a 0,05 ml din soluție 1% de fosfat de histamină determină apariția unui disc eritematos. Acest răspuns este un reflex axonic mediat de transmisia antidromică de-a lungul fibrelor senzitive

Controlul homeostatic al presiunii sanguine poate fi perturbat prin leziuni la câteva niveluri, de la hipotalamus la periferie. Figura 3.21 reprezintă o diagramă mult simplificată a unora dintre căile nervoase implicate în reglarea presiunii sanguine. Există "centrii" corticali, limbici, hipotalamici anteriori și posteriori, medulari la care aferențele de la sinusul carotidian și alte aferențe pot fi integrate și eferențele prin vag și sistemul simpatic către cord și vasele sanguine pot fi coordonate. În insuficiența autonomă, baroreceptorii, ca transductori de tip „feed-back” în termeni cibernetici, nu produc răspunsurile cerute la nivelul efectorilor, a rezistenței și capacității vaselor, a inimii și a rinichilor. Această determină atât modificare la nivelul presiunii "fixe", cât și instabilitate la stresuri.

### Testarea clinică a funcției autonome

Când este găsită o reducere mai mare de 20 mm Hg a presiunii sistolice în ortostatism la un pacient simptomatic, investigarea în continuare este justificată și o baterie de teste este necesară, ca cea sintetizată în tabelul 3.10. Cateterizarea arterei radiale sau brahiale va arăta cu precizie reducerea posturală și

fluctuațiile la manevre diferite. Presiunea sanguină arterială digitală poate fi măsurată neinvaziv folosind manșeta gonflabilă cu emițător de infraroșii și senzor (Finapres) (Imholz și col., 1988). În ortostatism presiunea arterială scade datorită absenței constricției vaselor musculare și din regiunea splanhnică (fig. 3.22). De asemenea, există absența denivelării în faza a IV-a a manevrei Valsalva, care normal survine ca rezultat al vasoconstricției periferice reflexe. Instabilitatea presiunii sanguine în insuficiența autonomă este secundară parțial absenței controlului baroreflex, dar și hipersensibilității vaselor parțial denervate la transmitătorul noradrenalinic; aceasta poate dermina hipertensiune în decubit.

Reflexele cardio-vasculare, asemenea reflexelor somatice, prezintă verigi eferente, centrale și aferente; investigarea hipotensiunii posturale și a manevrei Valsalva sunt necesare pentru evidențierea topografiei leziunii: aferentă sau eferentă. Dacă răspunsul vasoconstrictor la stres, răspuns care pornește din hipotalamus, lipsește, așa cum este în majoritatea cazurilor de insuficiență autonomă, atunci leziunea se consideră a fi eferentă. Nu există o metodă simplă de testare a căii aferente în prezența unei leziuni eferente. Au fost utilizate tehnici de investigare asociind hemoabaterea de la nivelul regiunii inferioare a corpului



pentru a stimula efectul de postură cu presiunea la nivelul gâtului pentru a "descărca" baroreceptorii carotidieni și izolând astfel contribuția altor aferențe, inclusiv acelea din regiuni cu presiune joasă. O dovadă a absenței activității simpatice a fost, de asemenea, evidențiată prin testarea noradrenalinei plasmatică, care prezintă nivel scăzut la pacienții cu insuficiență autonomă și care nu crește în ortostatism (fig. 3.23). Pacienții cu insuficiență autonomă pură prezintă nivel noradrenalinic de repaus mai scăzut decât în insuficiență autonomă cu atrofie multisistemică, deși în nici una nu există creștere în ortostatism.

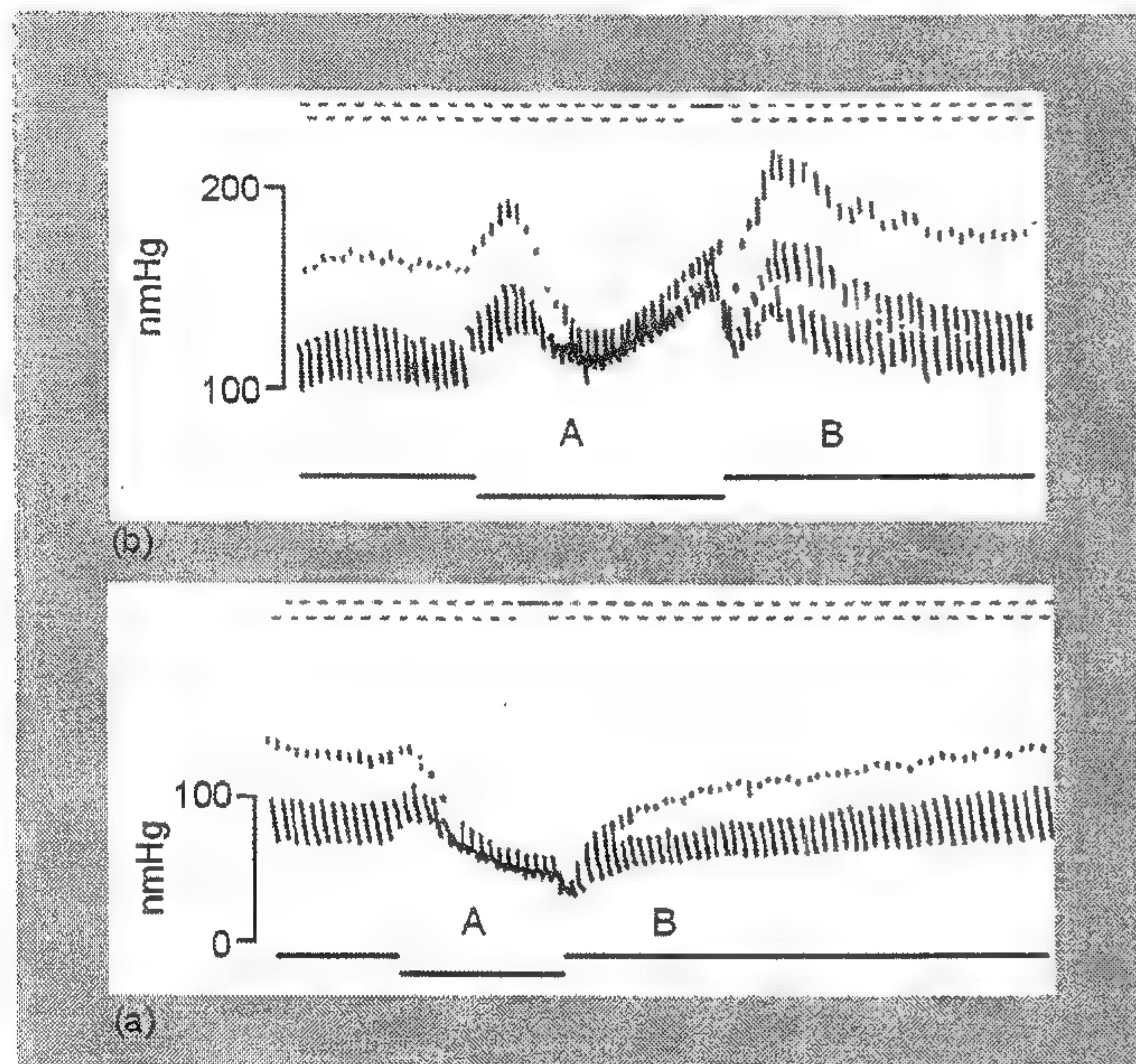


Fig. 3.22. a - Răspunsul Valsalva la un subiect normal, evidențiind presiunea sanguină (linia superioară) și înregistrarea cardiacă bătăie cu bătăie (linia inferioară). b - Manevra Valsalva, prezentând răspunsul profund anormal în insuficiența autonomă. (Înregistrări reproduse după Bannister și Mathias, 1992, cu permisiunea autorilor).

O dificultate majoră este de a decide dacă leziunea eferentă simpatică este preganglionară, postganglionară sau mixtă. Aceasta prezintă importanță practică întrucât afectează gradul hipersensibilității denervării și răspunsul la droguri presoare. Ca urmare a denervării simpatice postganglionare complete, apare hipersensibilitatea vaselor la transmitătorul noradrenalinic, cu absența răspunsului la tiramină. Tiramina acționează prin eliberarea noradrenalinei din depozitul citoplasmatic, dar nu din depozitul granular, care este accesibil la impulsul nervos. Toți pacienții cu insuficiență autonomă prezintă hipersensibilitate la noradrenalina administrată intravenos și este evident că aceasta este mai mare în insuficiență autonomă pură decât în insuficiență autonomă cu atrofie multisistemică.

Astfel de studii la cazurile de insuficiență autonomă au dovedit existența unei leziuni simpatice eferente care este mai mult postganglionară în insuficiență autonomă pură decât în insuficiență autonomă cu atrofie sistemică multiplă. Leziunea eferentă simpatică, afectând rezistența și capacitatea vaselor și inimii este, de obicei, mult mai severă decât leziunea vagală, fapt evidențiat de absența aritmiei sințuale. Aceasta determină un contrast interesant cu neuropatia autonomă diabetică distală în care

leziunea vagală eferentă este de obicei mai severă decât leziunea eferentă simpatică.

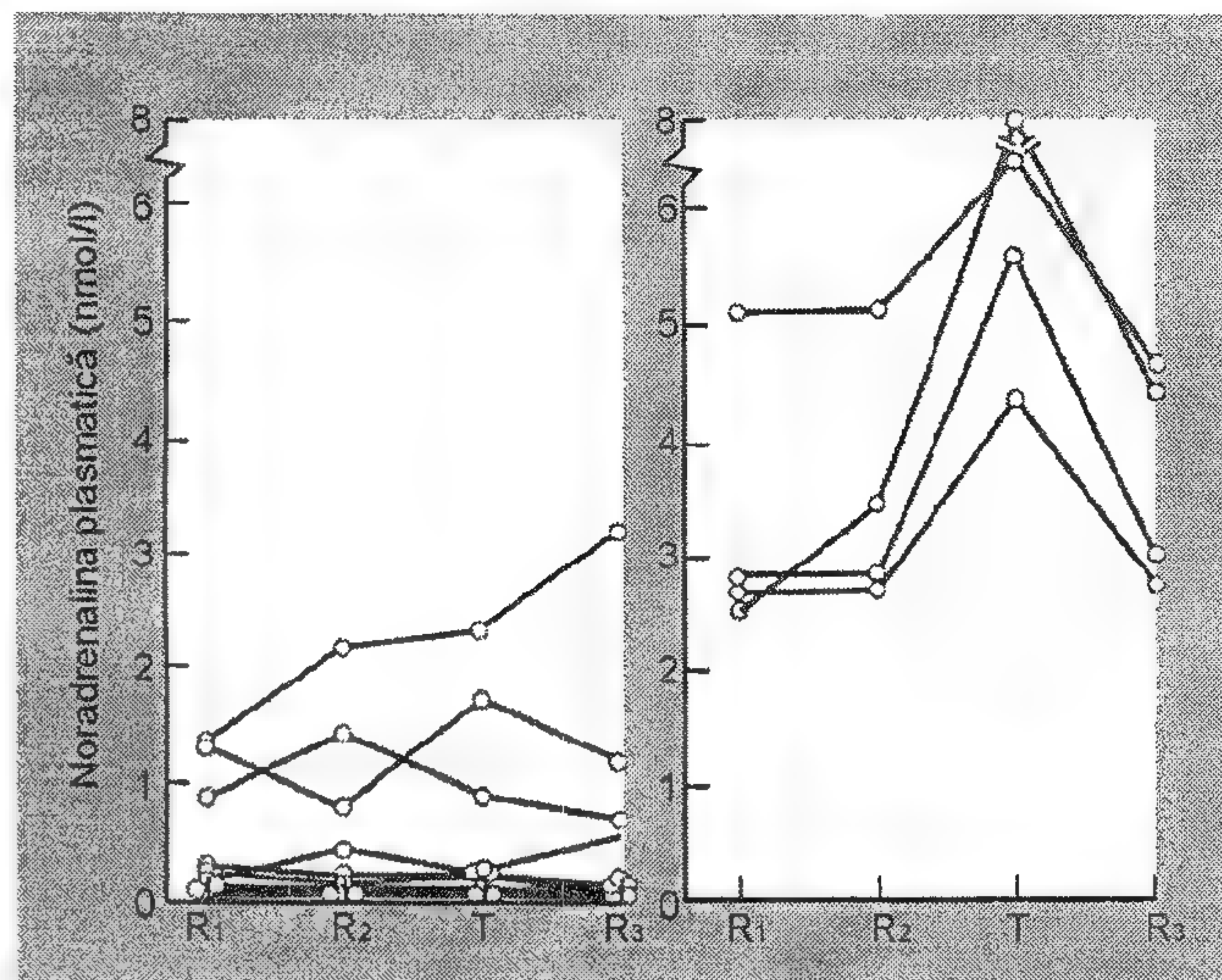


Fig. 3.23. Efectul poziției înclinate la 60° față de orizontală asupra concentrației plasmatică de noradrenalină (nmol/l) la pacienții cu insuficiență autonomă (stânga) și la subiecții martori (dreapta). R1 și R2 sunt înregistrări după 1, respectiv 2 ore de decubit. Înregistrarea T după 10 min. de poziție la 60° iar înregistrarea R3, după 1 oră de decubit (Reprodus după Bannister și col., 1977, cu permisiunea autorilor).

### Anatomia patologică a insuficienței autonome primare

Mai mult de 10% din cazurile Băncii de Creiere cu boală Parkinson din Londra considerate intravital ca având boală Parkinson au dovedit la necropsie că prezentau atrofie multisistemică și deci că insuficiența autonomă cu atrofie multisistemică are o frecvență mult mai mare decât a fost suspectată anterior. La aproape toți pacienții cu insuficiență autonomă și atrofie multisistemică studiați amănunțit s-a observat o reducere de până la 80% a numărului neuronilor preganglionari simpatici în cordoanele intermediolaterale ale măduvei spinării. Existau anomalii ale trunchiului cerebral cu pierderea pigmentului în nucleii ce conțin melanină care derivă din placa bazală a tubului neural primitiv, incluzând substanța neagră, nucleul dorsal al vagului, locus coeruleus și nucleul tractului solitar. La pacienții cu insuficiență autonomă și boală Parkinson, s-au găsit corpi Lewy. Aceștia sunt corpi cu incluzii care conțin resturi de melanină produsă prin oxidarea catecolaminelor. Defectele neurochimice în insuficiență autonomă cu atrofie multisistemică pot fi deosebite de cele din boala Parkinson. La nivel limbic-hipotalamic în insuficiență autonomă cu atrofie multisistemică există o marcată reducere a noradrenalinei în nucleii septali, care nu este prezentă în boala Parkinson. Aceasta este dovedită prin observarea reducerii foarte marcate a tirozinhidroxilazei, enzima limitantă a ratei pentru sinteza noradrenalinei în hipotalamus, absentă în boala Parkinson. Aceasta observație se corelează, de asemenea, cu niveluri reduse în LCR ale noradrenalinei în insuficiență autonomă cu atrofie multisistemică. Depleția noradrenalinică asociată în atrofia multisistemică pare a fi o explicație pentru răspunsul redus al manifestărilor extrapiramidale ale atrofiei multisistemice la agenții dopaminergici, ceea ce contrastează marcant cu boala Parkinson.



Au existat puține studii complete în insuficiența autonomă pură, dar câteva lucrări evidențiază reducerea celulelor cordoanelor intermediolaterale ca și prezența leziunilor ganglionare bine definite. Aceasta sugerează existența unui mecanism mult mai distal în insuficiența autonomă pură decât în atrofia multisistemică. La mulți pacienți cu insuficiență autonomă există, după cum era de așteptat, o reducere a fluorescenței catecolaminice la nivelul terminațiilor nervoase simpatice ale mușchilor vaselor sanguine și studiile de microscopie electronică ale terminațiilor evidențiază faptul că există o reducere a numărului veziculelor noradrenergice mici, cu centru dens.

### Patogenia insuficienței autonome primare

Patogenia insuficienței autonome rămâne necunoscută, dar o posibilitate este expunerea la un virus neurotrop pe fondul unei imunități alterate. Există ipoteza conform căreia unele degenerări neuronale cronice prezintă caracteristici în acord cu părerea actuală asupra insuficienței autonome și care oferă speranța că, o dată cu aprofundarea cunoașterii etiologiei, tratamentul precoce și eficient de substituie a neurotransmițătorilor va putea întârzia pierderea neuronală secundară anterogradă sau retrogradă.

### Neuropatii autonome distale

În plus față de insuficiența autonomă există neuropatii autonome distale adevărate (vezi tabelul 3.10) în care caracteristicile clinice care rezultă din întreruperea căilor autonome eferente produc anumite simptome și semne care seamănă cu acelea ale insuficienței autonome. Debutul este mult mai acut și pot surveni remisii parțiale sau complete. Unele dintre neuropatiile generalizate distale secundare unor cauze variate, dar cu afectare autonomă minoră, sunt descrise în altă parte în această carte, dar metodele de investigare și tratamentul insuficienței autonome sunt similare cu acelea descrise anterior la sindroamele insuficienței autonome primare. Există totuși o neuropatie distală care necesită o mențiune specială. Aceasta este pandisautonomia acută sau subacută, o neuropatie rară care implică fibrele simpatice, parasimpatice sau amândouă tipurile de fibre. Defectele autonome pot fi identificate ca și în insuficiența autonomă primară. Această boală pare a avea o bază autoimună cu tendință la remisiune treptată dar care poate să rămână incompletă. Ea poate fi considerată ca variantă a tipului de neuropatie autonomă care însoțește sindromul Guillain-Barré, unde manifestările autonome sunt frecvent prezente, dar mascate de neuropatia somatică (vezi capitolul 17).

### Tratamentul sindroamelor insuficienței autonome primare

#### Hipotensiunea ortostatică

Există câteva metode, de complexitate variabilă, care pot fi utilizate pentru a contracara hipotensiunea posturală, dar toate sunt, din diverse motive, nesatisfăcătoare. Evident, dacă volumul în care se produce acumulare de sânge în ortostatism este redus, aceasta va ajuta pacientul; sau dacă volumul de sânge circulant este crescut, atunci acesta va reduce, de asemenea, severitatea hipotensiunii posturale. Totuși, din cauza lipsei baroreflexelor, toți

pacienții prezintă o presiune sanguină foarte labilă, crescută în decubit și redusă în ortostatism și relativ joasă dimineață și după mese și crescută către seară. Este, de aceea, dificil, dacă nu sunt efectuate observații sistematice, să se cunoască ce presiune sanguină sistemică ar trebui să fie măsurată dacă se încearcă compararea unor forme de tratamente diferite. Cea mai impresionantă modificare a presiunii arteriale la acești pacienți este dată de sensibilitatea lor exagerată la modificarea posturii.

În insuficiența autonomă este important a nu fi exagerați față de o presiune sanguină joasă, dacă pacientul nu prezintă simptome. Pacienții pot tolera o presiune sanguină sistolică în ortostatism de 80 mm Hg fără vertije sau sincope, întrucât capacitatea lor de autoreglare a circulației cerebrale este mai bună decât la subiecții normali. În decubit nocturn, pacienții cu insuficiență autonomă pierd mai mult sodiu și lichide decât un individ normal. Unii sunt capabili de eliberare normală a reninei la poziția ridicată a capului și această observație a determinat introducerea cu succes a tratamentului postural (prin ridicarea capului) în timpul nopții. Dacă pacientul este îndrumat să doarmă în poziție semișezând, întrucât are o presiune sanguină scăzută în cursul nopții și reține mai multe fluide și sodiu, poate apărea o creștere a greutatei corporale, care, pe durată scurtă, ar putea fi atribuită unei creșteri a volumului lichidelor extracelulare; astfel presiunea sanguină în ortostatism se ameliorează. Aproape toți pacienții cu hipotensiune posturală secundară oricărei forme a insuficienței autonome pot fi ajutați prin ridicarea căpătâiului patului în cursul nopții. O dată ce pacienții au experimentat beneficiile, ei vor fi de obicei gata să tolereze gradul disconfortului pe care această măsură o poate determina. Cu precauții de a evita hiponatriemia, insuflarea nocturnă intranasală a DDAVP (un analog sintetic al vasopresinei; n.t.) poate fi folosită pentru a preveni pierderile nocturne de lichide la acești pacienți, ca alternativă la poziția cu capul ridicat, dar cum pacienții sunt foarte sensibili la DDAVP acesta trebuie administrat în doză mică (5–40 μg la culcare) și în spital pentru a se asigura că nu apare hiponatriemia, înainte de stabilirea dozei de folosit după externare.

O a doua linie a tratamentului cu efect benefic este utilizarea fludrocortizonului. Într-o doză mai mică (0,1 mg) decât necesarul pentru a crește volumul sanguin, fludrocortizonul pare să crească sensibilitatea vaselor sanguine la niveluri foarte mici de noradrenalină care poate fi încă eliberată în insuficiența autonomă. Nu există motiv să se considere că efectele acestei doze mici sunt rezultatul unei creșteri a volumului sanguin. Doze mai mari de fludrocortizon determină, desigur un volum sanguin crescut, dar acesta pare a fi un efect de “scăpare” care survine după două sau trei săptămâni și astfel efectul asupra volumului sanguin nu este atât de satisfăcător ca cel acționând prin creșterea sensibilității la adrenalină, determinată de o doză mică. Utilizarea unui suport extern al picioarelor și al trunchiului cu îmbrăcăminte elastică sau cu “costum antigravitațional” este nefiziologică prin aceea că reduce tonusul muscular intrinsec și este rareori cu beneficiu pe termen lung.

În insuficiența autonomă au fost studiate multe medicamente presoare. Acestea includ fenilefrina, care acționează direct asupra terminațiilor vasculare simpatice și efedrina, care acționează indirect; au existat studii asupra combinațiilor de tiramină și inhibitori de monoaminooxidază. β-blocanții, ca propanololul și blocanții selectivi cu unele acțiuni directe agoniste, ca pindololul, au fost, de asemenea, utilizați și s-a așteptat să crească răspunsul vaso-constrictor utilizând inhibitorul de prostaglandină, indometacinul. Toate aceste medicamente au dezavantajul de a determina o hipertensiune de decubit relativ mare. Aceasta se produce întrucât nu există mecanisme baroreflexe naturale care să scadă presiunea sanguină când pacientul este în decubit. Asocierile de droguri presoare ameliorează foarte rar presiunea sanguină ortostatică.



Unii pacienți cu insuficiență autonomă pură pot să nu prezinte simptome mulți ani chiar la presiune sistolică otostatică de 80 mm Hg. Elementul important de care medicul trebuie să țină cont în tratarea hipotensiunii posturale este gradul în care aceasta determină simptome supărătoare pentru bolnav.

### Hipotensiunea postprandială

Încercările terapeutice față de acest simptom neplăcut includ alimentația cu mese mici și repetate, restricția de hidrocarbonate și interzicerea alcoolului. Un medicament eficient care să prevină hipotensiunea postprandială în insuficiența autonomă este analogul somatostatinei, octreotidul, inhibitor al eliberării peptidelor având acțiune de lungă durată. Pentru atitudinea practică este necesar un analog eficient cu administrare orală.

### Evoluția insuficienței autonome pure

Deși istoria naturală a insuficienței autonome pure este cu o progresie lentă de peste 10–15 ani, pacienții cu insuficiență autonomă și atrofie multisistemică supraviețuiesc rar mai mult de 10 ani de la diagnosticarea bolii. Evoluția descendentă este marcată de creșterea rigidității, incontinență urinară și uneori stridor care poate necesita traheostomie. La unii bolnavi tulburările centrale ale respirației și apneea de somn pot fi cauza decesului. Hipersensibilitatea denervării receptorilor simpatici  $\alpha$  și  $\beta$  ai inimii poate determina la pacienții mai vulnerabil apariția de aritmii cardiace prin care aceștia pot deceda. Manifestările extrapiramidale răspund rar la levodopa (în forma levodopa plus inhibitori de dopadecarboxilază), deoarece defectul central al noradrenalinei ca și al dopaminei împiedică probabil să fie atinse nivelurile efective ale dopaminei.

### Deficiența de dopamin $\beta$ -hidroxilază

În anul 1986 au existat primele comunicări asupra unei afecțiuni nou descoperite – deficiența de dopamin  $\beta$ -hidroxilază. Clinic, pacienții prezintă o hipotensiune posturală severă din copilărie cu alte simptome și semne ale defectelor reflexului simpatic pur. Investigațiile au evidențiat că nu există adrenalină sau noradrenalină plasmatică dozabilă, dar există niveluri anormal crescute de dopamină. Datele sugerează un blocaj între dopamină și noradrenalină pe calea biosintezei din tirozină în adrenalină. Această etapă necesită prezența dopamin  $\beta$ -hidroxilazei, care există în plasmă la subiecții normali și la pacienții cu alte forme ale insuficienței autonome, dar nu este dozabilă la pacienții cu deficiența de dopamin  $\beta$ -hidroxilază. Din fericire, există un peptid sintetic, dihidroxifenilserina (DOPS) care este structural similar cu noradrenalina, cu excepția că acesta prezintă un grup carboxil ca și la dopa (3,4-dihidroxifenilalanina). El este astfel activat printr-o dopa-decarboxilază nespecifică care este prezentă atât intraneural, cât și într-un număr de țesuturi extraneurale, incluzând rinichiul și ficatul și este convertit direct la noradrenalină, șuntând sistemul enzimatic dopamin  $\beta$ -hidroxilazic. Acest peptid s-a dovedit foarte util la puținii pacienți cu afecțiunea descrisă.

Un locus care determină nivelurile de activitate ale dopamin  $\beta$ -hidroxilazei a fost legat de gena sistemului grupelor sanguine ABO pe cromozomul 9. Studiile actuale urmăresc clonarea și secvențializarea genei structurale și a regiunilor reglatoare adiacente de la indivizii cu expresie înaltă sau joasă a activității fenotipurilor pentru a stabili natura mutației răspunzătoare.

## Bibliografie

- Bannister, R. (1992). *Brain and Bannister's clinical neurology* (7th edn). Oxford University Press, Oxford.
- Bannister, R. and Mathias, C.J. (ed) (1992). *Autonomic failure: A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system* (3rd edn). Oxford University Press, Oxford.
- Bannister, R., Sever, P., and Gros, M. (1977). *Cardiovascular reflexes and biochemical responses in progressive autonomic failure*. În: *Brain* 100, 327-44.
- Craig, I., Porter, C., and Craig, S. (1992). *The molecular genetics of dopamine  $\beta$ -hydroxylase*. În: *Autonomic failure: A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*, (3rd edn), (ed. R. Bannister and C.J. Mathias), pp749-58. Oxford University Press, Oxford.
- Fulham, M.J., et al. (1991). *Computed tomography, magnetic resonance imaging and positron emission tomography with [ $^{18}$ F] fluorodeoxyglucose in multiple system atrophy and pure autonomic failure*. În: *Clinical Autonomic Research* 1, 27-36.
- Huang, Y. O. and Plaitakis, A. (1984). *Morphological changes of olivopontocerebellar atrophy in computed tomography and comments on its pathogenesis*. În: *Advances in Neurology* 41, 39-85.
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L. and Lees, A.J. (1992). *The accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases*. În: *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 55, 181-4.
- Imholz, B.P.M., Van Montfrans, G.A., Settels, J.J., Van der Hoeven, G.M.A., Karemaker, J.M. and Wieling, W. (1988). *Continuous non-invasive blood pressure monitoring; reliability of Finapres device during the Valsalva manoeuvre*. În: *Cardiovascular Research* 22, 390-7.
- Mathias, C.J., Fosbraey, P., Da Costa, D.F., Thorley, A. and Bannister, R. (1986). *Desmopressin reduces nocturnal polyuria, reverses overnight weight loss and improves morning postural hypotension in autonomic failure*. În: *British Medical Journal* 293, 353-4.
- Mathias, C.J. et al. (1989). *Cardiovascular, biochemical and hormonal changes during food induced hypotension in chronic autonomic failure*. În: *Journal of Neurological Science* 94, 255-69.
- Mathias, C.J. et al. (1990). *Clinical, autonomic and therapeutic observations in two siblings with postural hypotension and sympathetic failure due to an inability to synthesize noradrenaline from dopamine because of a deficiency of dopamine beta-hydroxylase*. În: *Quarterly Journal of Medicine. New Series* 75, 617-33.
- Shy, G.M. and Drager, G.A. (1960). *A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension*. În: *Archives of Neurology* 3, 511-27.

## 3.8. Problemele respirației în bolile neurologice

J. NEWSOM-DAVIS

(Traducerea: Inimioara Cojocaru și Virgil Apostol)

Respirația poate fi afectată de boli ale sistemului nervos central și periferic iar înțelegerea controlului ei nervos este esențială pentru diagnostic și atitudine. Este deosebit de important să se știe că mușchii respiratori sunt controlați de două sisteme majore – autonom (chemosenzitiv) și comportamental (voluntar) – care sunt anatomic diferite și ale căror proiecții descendente concură la controlul asupra activității neuronului motor spinal respirator. Acest capitol descrie mai întâi mecanismele de control central și rolul mușchilor respiratori înainte de a fi prezentate afecțiunile



specifice și tratamentul lor. Natura progresivă a proceselor patologice a condus uneori la o abordare pesimistă, dar, după cum se va vedea, la cei cu insuficiență ventilatorie periferică cronică, terapia poate fi frecvent eficientă și recuperatoare.

## Mecanismele nervoase ale controlului respirator

Localizarea structurilor generatoare și mediatore ale funcției respiratorii este mai importantă pentru clinician decât o cunoaștere a interacțiunii lor detaliate, care este în orice caz puțin înțeleasă. Figura 3.24 ilustrează schematic organizarea neurală a respirației.

### Sistemul autonom

Sistemul autonom depinde în primul rând de structurile trunchiului cerebral. El este responsabil la stimulările chemoreceptorilor și la cele vagale. Două coloane de neuroni din bulb par esențiale pentru geneza ritmului respirator la om, respectiv nucleul retroambiguu și nucleul tractului solitar. (fig.3.24). Nucleul retroambiguu este situat ventrolateral de nucleul ambiguu, extinzându-se de la rădăcinile vagale, rostral, la rădăcina cervicală superioară, caudal. Nucleul tractului solitar este situat ventrolateral de tractul solitar. El este alcătuit predominant din neuroni inspiratori care primesc o aferență vagală (Hering-Breuer) puternică. Un nucleu în partea superioară a punții, nucleul parabrachial medial, cunoscut și cu denumirea de regiune pneumotaxică, are rol în comutările dintre fazele respiratorii. Integrarea activității neurale a acestor nuclee, care determină modelul respirator normal, nu este înțeleasă.

Corpusculii carotidieni și aortici inervați de către nervul sinusului carotidian mediază principala acțiune a hipoxiei asupra respirației la oameni. Acțiunea hipercapnică este mediată în special de chemoreceptorii apropiați de suprafața ventrală a bulbului care răspund la modificările în  $\text{CO}_2$  via modificărilor de pH în LCR.

Căile respiratorii descendente de la nucleul retroambiguu și nucleul tractului solitar traversează o regiune relativ mare din bulb și coboară în regiunea ventrolaterală a măduvei (fig.3.24). Întreruperea bilaterală a acestor căi deasupra metamerului C<sub>3</sub> deconectează sistemul autonom de mușchii respiratori și respirația spontană se oprește.

### Sistemul comportamental

Sistemul comportamental subordonează toate activitățile voluntare implicând mușchii respiratori, incluzând reținerea voluntară a respirației și respirația voluntară profundă (de exemplu la examinarea capacității vitale). Efecte inhibitorii și excitatorii asupra respirației pot fi produse prin stimularea electrică a diferitelor regiuni ale cortexului cerebral, în special a regiunii cingulare anterioare și a regiunii ventromediale a lobului temporal. Stimularea magnetică transcraniană a cortexului motor la omul conștient a arătat recent că excită mușchi inspiratori contralaterali, predominant hemidiafragmul.

Calea descendentă pentru sistemul comportamental este considerată a avea legături cu principalele proiecții corticobulbare și corticospinale. Ultimele decusează în regiunea bulbară inferioară și coboară în cordoanele dorsolaterale ale măduvei spinării (fig.3.24), separate total de calea respiratorie automată descendentă.

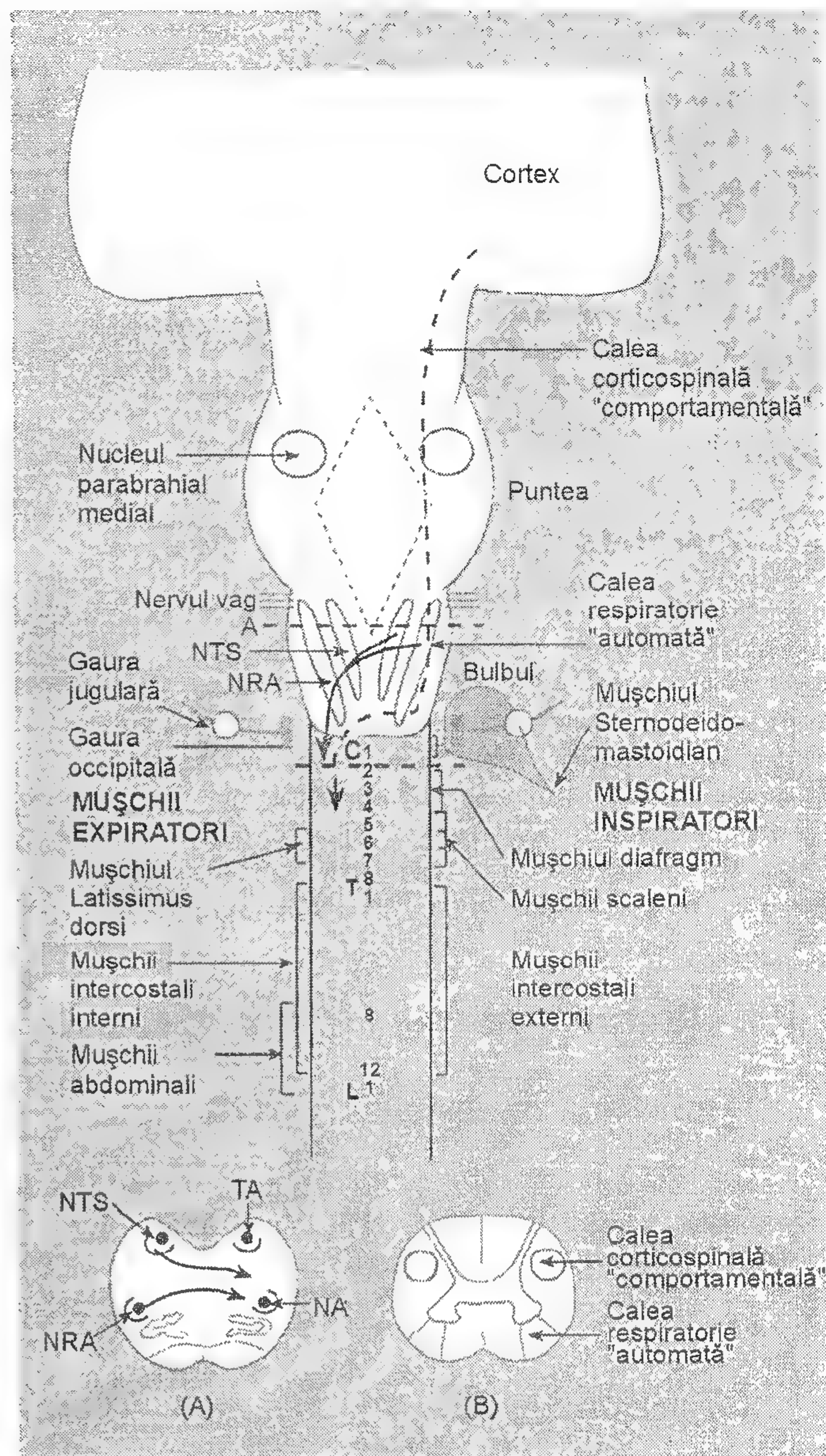


Fig. 3.24. Organizarea neurală a respirației (schematică); TS-tractul solitar; NTS-nucleul tractului solitar; NA-nucleul ambiguu; NRA-nucleul retroambiguu. Secțiunile transversale sunt prezentate la nivelul A (bulb mijlociu) și B (măduva cervicală superioară).

## Interacțiunea sistemelor autonome și comportamentale

Aceste două sisteme interacționează atât la nivel bulbar, cât și la nivel medular. În somnul fără mișcări oculare rapide (non-REM sleep), sistemul comportamental este pasiv și în aceste condiții sistemul autonom funcționează în izolare funcțională și respirația este în mod caracteristic regulată. În perioada de veghe, sistemul autonom poate fi tranzitor suprasolicitat de către sistemul comportamental, mai mult în timpul reținerii voluntare a respirației. Disfuncția respiratorie (respirația cu întreruperi) care survine la trecerea între somn și veghe pare a fi dependentă de sistemul



autonom normofuncțional. Interferența cu sistemul prin blocaj vagal sau întreruperea completă a comenzii la nivelul mușchilor prin curarizare inhibă disfuncția.

În cazuri extreme, leziunile, fie ale sistemului comportamental fie ale celui autonom, pot lăsa alte sisteme să funcționeze în izolare anatomică. Distrugerea regiunii ventrale a punții, care determină sindromul "locked-in" deconectează sistemul comportamental și respirația devine "hipernormală" în regularitatea sa. Invers, disconexia sistemului autonom (prin distrugerea nucleilor respiratori, de exemplu) se manifestă prin respirație foarte neregulată ("comportamentală") în cursul veghei și încetarea respirației în cursul adormirii sau somnului ("blestemul lui Ondine").

### Aparatul ventilator periferic principal

Principalul mușchi inspirator este diafragma. Mișcarea de coborâre (inspiratorie) a diafragmului este însoțită de proeminența peretelui abdominal, astfel încât cele două structuri acționează în serie; aceasta se produce întrucât planșeul și peretele posterior al abdomenului sunt rigide și conținutul lor necompresibil.

Alți mușchi inspiratori și expiratori sunt prezentați în fig. 3.24. Activitatea inspiratorie accesorie (sternocleidomastoidienii și scalenii) este evidentă când alți mușchi inspiratori sunt paralizați sau când nivelul cerințelor respirației este înalt.

## Tulburări centrale ale respirației

### Insuficiența respiratorie centrală

Leziunile care afectează nucleul tractului solitar, nucleul retroambiguu sau căile respiratorii autonome la nivelul măduvei cervicale superioare determină insuficiența respiratorie centrală, care poate fi acută sau cronică. Principalele entități sunt figurate în tabelul 3.11.

#### Tabloul clinic

În insuficiența respiratorie acută, pacienții pot acuza un grad de dificultate respiratorie și se tem (justificat) să adoarmă. Respirația cu întreruperi, care, după cum s-a menționat anterior, necesită un sistem autonom intact, nu reprezintă o caracteristică. Pot fi prezente semne ale hipoventilației (a se vedea mai jos). Există întotdeauna evidența disfuncției trunchiului cerebral, în special disfagia și disfonia (NC X) și absența sensibilității glosfaringiene (NC IX); poate apărea sughitul iar reflexul de tuse (de exemplu în timpul stimulării traheale) poate fi deprimat. Tipul respirator este anormal (fig. 3.25). În timpul veghei, volumul și frecvența respirației variază anormal și variabilitatea crește în cursul adormirii și a somnului, probabil evoluând spre apnee. Ținerea respirației poate fi prelungită iar controlul voluntar este neafectat.

În insuficiența respiratorie cronică, vor fi prezente caracteristicile hipoventilației persistente (hipoventilație alveolară centrală). Acestea includ cefalee matinală, insomnii, coșmaruri, somnolență diurnă, oboseală, toleranță redusă la efort, cianoză, policitemie și hipertensiune pulmonară. Acestea pot culmina cu insuficiență cardiacă dreaptă, convulsii, confuzie și comă.

Leziunile măduvei spinării care afectează măduva deasupra nivelului C<sub>3</sub> determină abolirea completă a respirației autonome. Leziunile măduvei cervicale mai joase permit continuarea inspirației spontane (via diafragm); expirația este pasivă, prin revenirea elastică a grilajului costal și a plămânilor, dar poate fi utilizată de asemenea activitatea conservată a mușchilor accesori expiratori

#### Evaluare

Atât în cazurile acute, cât și în cele cronice, monitorizarea tipului respirator și a gazelor sanguine (utilizând linia arterială sau oximetru) în timpul adormirii sau somnului este esențială. Măsurătorile gazelor sanguine în timpul stării de veghe sunt frecvent inutile, întrucât contribuția sistemului comportamental nu poate fi evaluată. Similar, capacitatea vitală (manevră comportamentală) nu dă nici o informație asupra integrității sistemului autonom, și chiar tipul respirator în veghe poate fi fals dacă subiectul încearcă să respire "normal". Răspunsul ventilator la CO<sub>2</sub> sau la O<sub>2</sub> va fi redus.

#### Atitudine terapeutică

În insuficiența respiratorie centrală acută este necesară intubația imediată și ventilația asistată dacă este identificată patologia asociată (tabelul 3.11) și dacă sunt luate măsurile adecvate. Mai târziu poate fi necesară traheostomia și trebuie acceptată ventilația asistată nedefinit. Ventilația cu comanda pacientului ("*pacient-triggered ventilation*") este în mod clar neadecvată. Dacă li se permite pacienților să respire spontan în timpul stării de veghe, trebuie utilizat un monitor al respirației cu un sistem de alarmă corespunzător. Stimularea nervului frenic este potențial utilizabilă la acești pacienți, dar nu are încă accepțiune generală. Disfagia asociată va necesita intubație nasogastrică. Absența răspunsului de tuse determină ca fizioterapia și nursingul traheal să fie importante.

În insuficiența respiratorie cronică, ventilația nocturnă asistată va fi necesară, fie prin intermediul unei chiurase cu pompă, fie, mai convenabil, prin ventilație nazală cu presiune intermitent pozitivă via o mască nazală bine fixată. Ambele metode pot fi adaptate pentru utilizare la domiciliu.

### Tulburări ale tipului respirator

Acest capitol se va ocupa de tulburarea tipului respirator altul decât respirația neregulată din insuficiența respiratorie centrală descrisă anterior. Aceste tulburări nu sunt în mod normal asociate cu hipoventilația. Ele pot ajuta la localizarea leziunilor din sistemul nervos central. Pentru majoritatea nu există vreun tratament specific.

#### Respirația Cheyne-Stokes

Aceasta este caracterizată printr-un model de creștere apoi de scădere gradată a amplitudinii respirației, cicluri cu durată de ordinul minutelor sau mai mult, uneori cu apnee scurtă interciclică (fig. 3.25). Hiperventilația însoțește în permanență ciclurile. Tulburarea este un semn al disfuncției cardiace și/sau a cortexului cerebral dar nu de afectare a trunchiului cerebral.



Tabelul 3.11. Principalele cauze neurologice ale insuficienței respiratorii

	Acute	Cronice
Centrale		
Bulb	Infarct Hemoragie Abces Encefalită (de exemplu poliomyelită) Compresiune (de exemplu ectopie cerebeloasă) Traumatism Hipoxie Medicamente Compresiune Traumatisme	Congenitale Tumori Encefalită Boala Leigh Boala neuronului motor Scleroza multiplă
Măduva cervicală (C1-C3)		Tumori Compresiune Mielită transversă Scleroză multiplă
Periferice		
Corn anterior	Poliomyelită	Boala neuronului motor (SLA) Atrofie musculară spinală Poliomyelită
Nerv periferic	Sindrom Guillain-Barré Difterie Toxine Porfirie	Polineuropatie inflamatorie progresivă Neuropatie paraneoplazică
Joncțiune neuromusculară	Miastenia gravis Miastenie congenitală Botulism	
Mușchi	Polimiozită Paralizie periodică Metabolice	Deficiența în acid maltazic Distrofia musculară, forma centurilor Distrofia miotonică Polimiozita Miopatia nemalinică

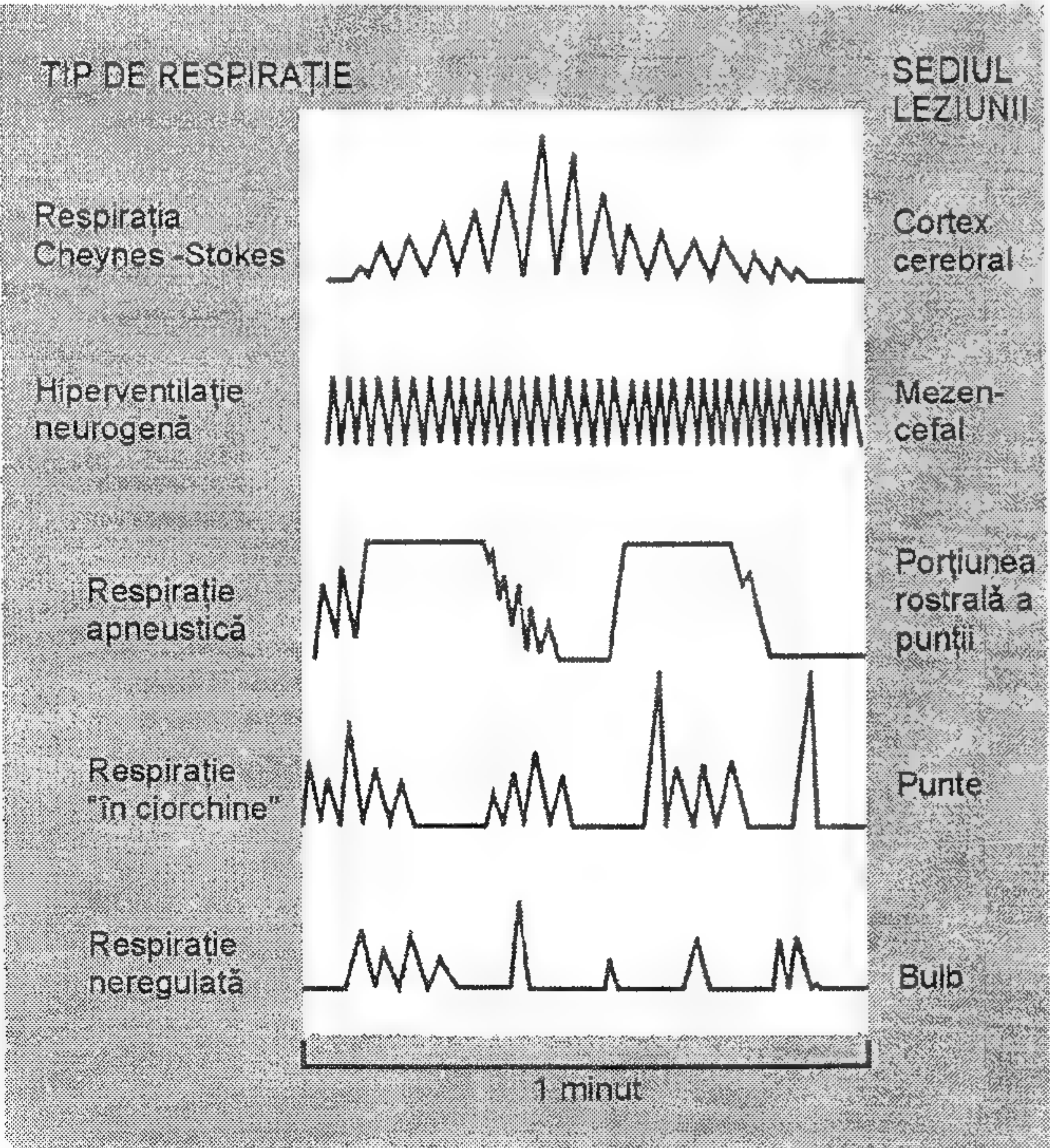


Fig.3.25. Tulburări ale ritmului respirator (schematic). A se nota că respirația neregulată asociată cu o leziune medulară indică insuficiența respirației automate.

Cele mai frecvente cauze sunt afecțiunile cerebrovasculare (de exemplu, infarcte multiple) și timpul de circulație prelungit (ca în insuficiența cardiacă). Mecanismele care contribuie la periodicitate sunt complexe, dar includ interferența între sistemul tip “dumping” a cortexului cerebral (un efect comportamental) și

sistemul automat, efectele congestiei pulmonare și hipoxemiei și consecințele prelungirii timpului de tranzit la nivel pulmonar asupra chemoreceptorilor.

Hiperventilația neurogenă

Această situație foarte rară este caracterizată prin respirație profundă și rapidă (fig. 3.25) cu PaCO<sub>2</sub> redusă și PaO<sub>2</sub> normală. Hiperventilația neurogenă poate fi secundară leziunilor mezencefalice, în special a substanței cenușii periaeductale și a fost asociată cu tumorile trunchiului cerebral. Ea nu trebuie să fie confundată cu cea mai frecventă hiperpnee care survine la pacienții obnubilați și care apare secundar congestiei pulmonare și stimulării reflexe vagale a sistemului automat; acești pacienți pot avea PaCO<sub>2</sub> joasă, dar, în contrast cu hiperventilația neurogenă, PaO<sub>2</sub> este redusă din cauza șuntului pulmonar la nivelul alveolelor slab ventilate.

Respirația apneustică

Constă în apariția reținerii respiratorii voluntare în inspirație sau mai rar în expirație care se poate prelungi și care este urmată de perioade de respirație ritmică rapidă (fig. 3.25). Tulburarea este asociată cu leziunea regiunii rostrale dorsolaterale a punții implicând nucleul parabrahial medial.

Respirația „în ciorchine“

Acestei respirații neregulate îi lipsește modelul de creștere/scădere gradată a amplitudinii din respirația Cheyne-Stokes (fig. 3.25). Pot fi prezente secuse respiratorii ample involuntare. Ea apare în leziunile tegmentului pontin rostral.



## Apneea epileptică

Conform proiecțiilor inhibitorii puternice de la nivelul lobului temporal la neuronii motori respiratori, nu surprinde faptul că apneea apare în epilepsie și într-adevăr, dar rareori, poate fi o cauză a decesului. În rare situații, apneea poate fi unica manifestare a crizelor de lob temporal. Diagnosticul și atitudinea terapeutică sunt la fel ca și pentru alte forme ale epilepsiei lobului temporal (vezi subcapitolul 4.1).

## Sughițul

Sughițul constă într-o contracție sincronă intensă a mușchilor diafragm și intercostali inspiratori care durează circa 500 ms, urmată la 30 ms după debutul său de închidere glotică, care generează sunetul inspirator și disconfortul caracteristic. Frecvența medie a sughițului este mai mică de 30/min. Creșterea  $\text{PaCO}_2$  sau reglarea respirației reduce frecvența sughițului (și pot să-l oprească); scăderea  $\text{PaCO}_2$  crește amplitudinea sughițului, dar nu frecvența sa. Sughițul apare în viața fetală târzie și este frecvent la nou-născut. El pare să fie reglat de un mecanism supraspinal distinct de sistemul respirator autonom. Caracteristicile lui sugerează o cauză gastrointestinală; funcția sa (dacă există) este necunoscută.

Sughițul persistent sau recurent poate apărea în afecțiuni neurologice în care este lezat bulbul cu predilecție la nivelul tractului solitar (tabelul 3.11), în special tumori ale trunchiului cerebral, infarct, encefalită și ocazional meningită. El survine, de asemenea, în boli metabolice ca uremia și într-o diversitate de boli toracice, cardiace și abdominale, probabil mediat via nervii vagi. Sughițul "patologic" poate continua în timpul somnului, fiind unul dintre puținele mișcări involuntare care se manifestă astfel. Stimuli emoționali (ca șocul sau actul sexual) pot determina oprirea acestui sughiț.

Atitudinea terapeutică față de sughiț este dificilă. Sughițul postprandial fie se rezolvă spontan, fie răspunde la măsurile care stimulează faringele (de exemplu băutul apei reci) fie la creșterea  $\text{PaCO}_2$  (de exemplu reținerea respirației). Stimularea mucoasei nazale suficientă pentru a provoca strănutul poate abolii sughițul, după cum a fost comunicat prima oară de Platon (Symposium, 416 Î.Ch.), ale cărui observații nu au fost întotdeauna acceptate de autori. Stimularea nazofaringiană oprește sughițul într-o mare proporție de cazuri postoperatorii. Dacă sughițul este secundar afecțiunilor metabolice sau neurologice, nici una din aceste metode nu pare a avea o bază solidă. Numărul mare de remedii propuse pentru sughițul cronic denotă că nici unul nu este efectiv. Clorpromazina este bine de încercat în bolus intravenos. Haloperidolul, metoclopramidul, clonazepamul sau anticonvulsivantele sunt mai rar eficiente în sughițul rezistent cu origine neurologică. Secționarea nervului frenic, deși uneori subestimată, pare de nerecomandat întrucât sughițul va continua prin alți mușchi inspiratori și capacitatea ventilatorie poate fi compromisă prin paralizia diafragmului.

## Insuficiența ventilatorie periferică

Insuficiența ventilatorie periferică este mult mai frecventă decât insuficiența centrală. Ea apare terminal la mulți bolnavi cu afecțiuni neuromusculare progresive și poate fi o caracteristică

predominantă precoce în alte afecțiuni. Principalele cauze sunt redate în tabelul 3.11.

## Caracteristici clinice

Insuficiența ventilatorie acută este caracterizată prin anxietate, respirație scurtă, tahicardie și somn redus, ducând la confuzie hipoxică, convulsii și comă. Insuficiența ventilatorie cronică se dezvoltă mai insidios și este inițial neobservată. Apar caracteristicile clinice ale hipoventilației (a se vedea mai jos). Dispneea este frecvent absentă în repaus și pacienții pot tolera valori anormale ale gazelor sanguine fără inconveniente. Crizele pot surveni în cursul exacerbarii hipoxiei cronice.

## Evaluare clinică

Există o activitate a musculaturii accesorii și bătăi ale aripilor nasului, în special în insuficiența acută. Scăderea de forță sau abolirea mișcărilor diafragmului, care poate fi relativ selectivă în unele afecțiuni (ca în deficiența de maltază acidă), determină dificultate respiratorie în clinostatism (ortopnee); astfel de pacienți preferă să doarmă în poziție șezândă. Oboseala diafragmului poate contribui la pierderea funcțiilor sale.

Un semn important (și uneori ignorat) al slăbiciunii diafragmului sau al paraliziei sale este mișcarea paradoxală ("în basculă") a peretelui abdominal în timpul inspirației în clinostatism (a se vedea mai sus despre cuplarea în serie a diafragmului și peretelui abdominal). Forțele gravitaționale cresc acest efect în poziția cu capul în jos (care este de obicei netolerată de acești pacienți), dar îl scad în poziție ridicată. Un alt semn al paraliziei diafragmului este mișcarea aparent excesivă a cutiei toracice în timpul inspirației în poziție șezândă, care este uneori fals interpretată ca fiind datorată anxietății sau ca fiind "funcțională". Această mișcare excesivă a cutiei toracice este necesară pentru a compensa lipsa de deplasare în jos a diafragmului în inspirație.

## Evaluare de laborator

Capacitatea vitală va fi redusă. Cea mai precoce modificare a gazelor sanguine este reducerea  $\text{PaCO}_2$  cu  $\text{PaO}_2$  normală sau redusă, întrucât probabil microatelectaziile determină șuntarea și creșterea reflexă a reglării respirației. În insuficiența ventilatorie cronică, hipoxia și hipercarpmia pot crește considerabil în cursul somnului. Monitorizarea gazelor sanguine (prin utilizarea cateterului arterial sau a oximetruului) este necesară.

Funcția diafragmului este cel mai ușor testată prin măsurarea capacității vitale în poziție ortostatică și în clinostatism. O reducere în cursul trecerii din ortostatism în clinostatism implică scăderea selectivă a funcției diafragmului. O reducere de 50% înseamnă paralizia totală a diafragmului. "Screening-ul" (fluoroscopic), în special în ortostatism, este de nerealizat în cazurile la care ambele jumătăți ale diafragmului sunt paralizate, întrucât nu se poate deosebi rapid între mișcarea de coborâre activă și pasivă a diafragmului, dar este valabilă în diagnosticul paraliziei unilaterale a diafragmului. Presiunea transdiafragmică este cel mai bun index al funcției diafragmului, dar măsurarea este posibilă în puține centre speciale. Maximumul presiunii inspiratorii oferă un index al întregii forțe inspiratorii. Măsurarea vitezei conducerii nervoase a nervului frenic poate fi folositoare uneori.



### Atitudine terapeutică

Infecțiile respiratorii sunt frecvente și pot avea prognostic vital prost. Ele necesită fizioterapie eficientă și tratament antibiotic precoce.

În insuficiența respiratorie acută, controlul căilor respiratorii (prin intubație, de exemplu) și ventilația asistată pot fi începute imediat, înaintea inițierii tratamentului etiopatogenic. Dacă insuficiența respiratorie acută nu este posibil să fie corectată în câteva zile, va fi necesară traheostomia.

În insuficiența respiratorie cronică, tratamentul inițial prin ventilație asistată continuă corectează gazele sanguine și consecințele sistemice ale hipoventilației cronice. Ameliorarea poate fi menținută ulterior prin ventilație asistată numai noaptea. Aceasta este bine realizată printr-o jachetă-chiurasă atașată la o pompă sau prin ventilație cu presiune pozitivă intermitentă nocturnă, ambele putând fi utilizate la domiciliu. Ventilația asistată nocturnă prin traheostomă poate fi necesară la unii pacienți. Tratamentul prin acest mod nu numai că ameliorează sau corectează gazele sanguine, dar ameliorează calitatea vieții diminuând oboseala și somnolența. Boala musculară progresivă afectează frecvent adulții tineri care necesită îngrijire din partea familiei de care devin dependenți. Ventilația asistată nocturnă determină ca pacienții să fie incapabili să se reîntoarcă la muncă sau să își reia activitățile casnice anterioare. Trebuie să fie observată la timp tulburarea respiratorie la pacienții afectați mai sever, în special în acele cazuri de boală a neuronului motor în care mușchii respiratori sunt afectați precoce și sever. Ventilația asistată nu este indefinită, întrucât paralizia bulbară progresivă și cea a mușchilor respiratori determină apariția unor infecții respiratorii terminale.

### Bibliografie

- Adams, L. and Guz, A. (1991). *Dyspnea on exertion*. În: *Exercise: pulmonary physiology and pathophysiology*, (ed. B.J. Whipp and K. Wasserman), pp. 449-94. Marcel Dekker, New York.
- Bougousslavsky, J., et al. (1990). *Respiratory failure and unilateral caudal brainstem infarction*. În: *Annals of neurology* 28, 668-73.
- Branthwaite, M.A. (1991). *Non-invasive and domiciliary ventilation: positive pressure techniques*. În: *Thorax* 46, 203-12.
- Cherniack, N.S. and Longobardo, G.S. (1973). *Cheyne-Stokes breathing*. În: *New England Journal of Medicine* 288, 952-7.
- Coulter, D.L. (1984). *Partial seizures with apnea and bradycardia*. În: *Archives of Neurology* 41, 173-4.
- Howard, R.S. (1992). *Persistent hiccups*. În: *British Medical Journal* 305, 1237-8.
- Howard, R.S. and Newsom-Davis, J. (1992). *Neural control of respiration*. În: *Neurosurgery: the scientific basis of clinical practice*. (ed. A. Crockard, R. Hayward and J.T. Hoff), pp. 318-3. Blackwell scientific, Oxford.
- Howard, R.S., Wiles, C.M., and Spencer, G.T. (1988). *The late sequelae of poliomyelitis*. În: *Quarterly Journal of Medicine* 66, 219-32.
- Howard, R.S., Wiles, C.M., and Loh, L. (1989). *Respiratory complications and their management in motor neuron disease*. În: *Brain* 112, 1155-70.
- Howard, R.S., Wiles, C.M., Hirsch, N.P., Loh, L., Spencer, G.T., and Newsom-Davis, J. (1992). *Respiratory involvement in multiple sclerosis*. În: *Brain* 115, 479-94.
- Loh, L., Goldman, M., and Newsom-Davis, J. (1977). *The assessment of diaphragm function*. În: *Medicine* 56, 165-9.
- Newsom-Davis, J. (1970). *An experimental study of hiccup*. În: *Brain* 93, 851-72.
- Plum, F. and Posner, J.B. (1980). *The diagnosis of stupor and coma*, pp. 32-41. F.A. Davis, Philadelphia.

Roussos, C. and Macklem, P.T. (1982). *The respiratory muscles*. În: *New England Journal of Medicine* 307, 786-97.

Shneerson, J.M. (1991). *Non-invasive and domiciliary ventilation: negative pressure techniques*. În: *Thorax* 46, 131-5.

Wedzicha, W. 1992. *Nasal ventilation*. În: *British Journal of Hospital Medicine* 47, 257-61.

## 3.9. Măduva spinării

W.B. MATTHEWS

(Traducerea: Elena Constantinescu)

### Anatomie

Diagnosticul clinic și tratamentul leziunilor măduvei spinării se bazează pe cunoașterea anatomiei funcționale a acesteia. Diagnosticul afecțiunilor medulare a fost mult facilitat prin folosirea RMN, a CT și a angiografiei (vezi capitolul 2).

Măduva spinării este cuprinsă între *foramen magnum* și marginea inferioară a primei vertebre lombare, ea fiind învelită de membrana arahnoidă și *dura mater*, care se întinde dincolo de nivelul terminal al măduvei, până la nivelul canalului sacrat. Vascularizația măduvei constă într-un sistem posterior, ce irigă coloanele posterioare și partea posterioară a substanței cenușii, și un sistem anterior, irigând restul măduvei, incluzând aici tracturile corticospinale și spinotalamice, ca și coarnele anterioare ale măduvei, cu ramuri separate simetrice pentru jumătățile dreaptă și stângă. Atât arterele anterioare cât și cele posterioare sunt alimentate de vase situate la mai multe niveluri, fluxul sanguin putând lua o direcție fie rostrală, fie caudală. Cele mai constante surse pentru artera spinală anterioară sunt din arterele vertebrale și artera magna a lui Adamkiewicz, aceasta din urmă desprinsă, de regulă, din artera intercostală stângă T<sub>10</sub>; există o mare variabilitate iar arterele radiculare pot aborda sistemul spinal la diferite niveluri.

Principalele căi senzitive și motorii ale măduvei spinării sunt descrise în subcapitolul 3.11 și nu trebuie decât rezumate aici. Tractul corticospinal încrucișat se află în cordoanele laterale ale substanței albe. În cordoanele posterioare urcă fibre directe care transmit simțul postural și unele elemente ale simțului tactil. Fibrele ce conduc simțul algic și termic urcă pentru câteva segmente ipsilateral și apoi se încrucișează în regiunea centrală a măduvei, formând tractul spinotalamic așezat contralateral în cordoanele laterale și anterioare ale substanței albe. În vecinătatea lor se afla căile ascendente ce conduc impulsuri de la nivelul vezicii urinare și al intestinului și fibrele descendente ce controlează inițierea sau inhibiția voluntară a activității acestora.

Cunoașterea segmentelor spinale implicate în arcurile reflexelor osteotendinoase și ale reflexelor cutanate examinate curent în practica clinică poate ajuta la localizarea leziunilor spinale. Trebuie avute în vedere o oarecare variație individuală și întinderea pe mai mult de un segment a inervației, dar reperele importante sunt:

- C<sub>6</sub> - reflexul bicipital și supinator;
- C<sub>7</sub> - reflexul tricipital;
- L<sub>4</sub> - reflexul rotulian;
- S<sub>1</sub> - reflexul achilian;
- T<sub>7</sub>-T<sub>12</sub> - reflexele cutanate abdominale;
- L<sub>2</sub> - reflexul cremasterian;
- S<sub>1</sub> - reflexul cutanat plantar.



Reflexul nu mai poate fi obținut dacă arcul său este întrerupt prin lezarea segmentului spinal corespunzător.

Relația dintre segmentele spinale și corpii vertebrali, adică apofizele spinoase palpabile, este importantă pentru practica medicală. La nivel cervical, segmentul medular este situat la nivelul procesului spinos imediat superior, de exemplu, segmentul medular C<sub>6</sub> este la nivelul spinoasei vertebrei C<sub>5</sub>. În regiunea toracală decalajul se mărește progresiv, segmentul spinal L<sub>1</sub> fiind situat la nivelul vertebrei T<sub>10</sub>. Măduva se termină la marginea inferioară a vertebrei L<sub>1</sub>.

Cu ajutorul acestor aproximări anatomice se pot aprecia nivelul și întinderea leziunilor spinale. O leziune a conului medular va produce scădere de forță și atrofie la nivelul mușchilor inervați de segmentele sacrate inferioare, mai ales în mușchii glutei. Tulburarea de sensibilitate va afecta regiunea fesieră și perineul. Anusul este flasc și dispare contracția reflexă a sfincterului produsă în mod normal la înțeparea pielii adiacente. Dispare senzația de umplere a vezicii urinare și a rectului, iar reflexul de evacuare este și el afectat, ducând la vezică mare, atonă cu incontinență prin supraplin. La bărbat este pierdută și funcția sexuală.

O leziune transversă completă a măduvei toracale produce paralizie spastică și pierderea oricărei forme de sensibilitate sub nivelul segmentului afectat. Organizarea segmentară a sensibilității cutanate este ilustrată în fig.3.29 – subcapitolul 3.11. În cazul leziunilor parțiale, deficitul motor și senzitiv sunt incomplete și uneori se poate stabili dacă leziunea are impact predominant unilateral la nivelul măduvei, realizând sindromul de hemisección medulară Brown-Séquard. Acesta constă în paralizie spastică de partea leziunii și pierderea sensibilității termalgice de partea opusă, cu afectarea mai redusă a simțului tactil. Nivelul unilateral de pierdere a sensibilității este adesea cu mai multe segmente sub nivelul leziunii medulare. Uneori se poate stabili și un nivel motor pentru regiunea mediotoracică, căci paralizia musculaturii abdominale corespunzătoare leziunii duce la ascensiunea ombilicului la comanda de ridicare a umerilor. Reflexele cutanate abdominale pot fi pierdute sub nivelul lezional, dar ele sunt prea inconstante pentru a fi de mare utilitate în diagnostic.

O leziune în porțiunea inferioară a umflăturii cervicale duce la atrofia mușchilor mâinii; o leziune limitată la nivelul segmentului C<sub>6</sub> duce la paralizia de tip neuron motor periferic pentru flexia cotului cu abolirea reflexului bicipital și supinator, împreună cu paralizie spastică sub acest nivel. O leziune medulară completă la nivel cervical inferior produce tulburări respiratorii prin paralizia musculaturii toracice, în timp ce o leziune similară situată deasupra segmentului C<sub>4</sub>, originea principală a nervilor frenici, este incompatibilă cu viață fără ventilație artificială.

O leziune completă a măduvei la orice nivel produce retenție de urină cu eventuală incontinență prin supraplin. Leziunile parțiale pot duce la pierderea sinergiei dintre contracția detrusorului și relaxarea sfincterului vezical, realizând urgența micțională (micțiunea imperioasă) și incontinența.

Nu toate fenomenele clinice sunt ușor de explicat în termeni anatomici simpli. De exemplu, activitatea reflexă este adesea crescută deasupra nivelului unei leziuni cervicale și, dimpotrivă, o leziune situată la *foramen magnum* poate duce la atrofia mușchilor mâinii. Aceste efecte derutante au fost atribuite unor infarctizări rezultate prin obstrucția fluxului venos.

## Paraplegii nontraumatice

### Forme acute și subacute

Pacientul cu paralizie la membrele inferioare brusc apărută sau rapid progresivă reprezintă o urgență de diagnostic și tratament. În aceste cazuri se presupune existența unei leziuni focale medulare, dar trebuie considerate și cauzele ce realizează afectare medulară difuză, cum ar fi poliomieliita sau poliradiculonevrita acută Guillain-Barré (capitolul 17). Confuzia este posibilă, deoarece într-o leziune spinală acută paralizia poate fi flască, cu reflexe osteotendinoase abolite și reflexe cutanate plantare absente. Prezența unui nivel de sensibilitate la nivelul trunchiului este un argument puternic pentru o leziune medulară.

Trebuie făcut cât mai rapid diagnosticul diferențial între o compresie medulară și o leziune medulară intrinsecă, cele două situații având indicații terapeutice foarte diferite. Durerea și sensibilitatea la nivelul coloanei vertebrale ca și durerea cu distribuție radiculară evidentă au valoare diagnostică redusă și pot apărea în multe leziuni noncompresive. Retenția de urină este obișnuită, uneori mai pregnantă clinic decât slăbiciunea membrelor inferioare.

### Leziuni medulare intrinseci

Cauzele noncompresive de mielopatie acută includ scleroza multiplă, encefalomieliita acută diseminată, infecțiile virale, lupusul eritematos sistemic, boala Behçet, sarcoidoza, sindromul paraneoplazic, infarctizări.

Trăsăturile distinctive ale acestor boli, descrise în capitolele respective, sunt de obicei suficiente pentru diagnostic, deși uneori lupusul eritematos sistemic poate mima îndeaproape scleroza multiplă. Acestea sunt cauze extrem de rare de paraplegie acută, cu excepția sclerozei multiple și a mielitei acute postinfecțioase sau a mielitei necrotice. Diagnosticul de scleroză multiplă nu trebuie să se bazeze pe criterii clinice sau de laborator dubioase, cum ar fi paloarea papilară temporală, nistagmusul în privirea laterală extremă sau paresteziile în extremități. O leziune transversală completă este mai probabil un episod izolat de mielită decât o manifestare de scleroză multiplă, aceasta din urmă realizând de obicei leziuni incomplete.

### Compresia medulară

Diagnosticul diferențial al paraplegiei acute trebuie să aibă în vedere următoarele cauze: abcesul epidural, hemoragia epidurală, mielopatia cervicală spondilozică, dislocarea vertebrală cervicală din poliartrita reumatoidă, arahnoidita, tumorile benigne, tumorile metastatice, malformațiile arteriovenoase.

Acestea sunt descrise în secțiuni separate. Tumorile benigne și mielopatia cervicală produc mai frecvent paraplegie cronică progresivă, dar pot produce și paralizie acută după traume minore.

### Atitudinea terapeutică

Retenția acută de urină trebuie înlăturată. Nivelul leziunii trebuie stabilit prin mijloace clinice. Examinarea trebuie să includă desigur și căutarea unor posibile surse de leziuni metastatice sau de infecție.

Nu se va face puncție lombară numai în scopul de a examina lichidul cefalorahidian, deoarece modificările acestuia pot fi



nespecifice și variația presiunii intratecale sub nivelul unei tumori spinale poate precipita o paralizie severă. Dacă însă leziunea nu poate fi evidențiată prin radiografii, CT sau RMN și suspiciunea de compresie medulară nu poate fi eliminată, riscul va fi asumat și se va efectua o mielografie.

### Parapareza cronică progresivă

Și aici, distincția cea mai importantă care trebuie făcută este între compresia medulară și o leziune medulară intrinsecă. Dintre leziunile intrinseci, forma spinală progresivă a sclerozei multiple este de departe cea mai frecventă cauză în regiunile geografice în care această boală este obișnuită. Alte afecțiuni intrinseci medulare cu acest mod de prezentare includ boala neuronului motor (capitolul 16), paraplegia spastică ereditară (capitolul 8), paraplegia spastică tropicală și mielopatia SIDA. Scleroza combinată subacută și siringomielia au trăsături distincte, care nu se pretează la confuzie.

Compresiunea spinală cronică se produce, de obicei, din cauze benigne: mielopatia cervicală spondilozică, hernia de disc, neurofibromul, meningiomul și malformațiile arteriovenoase. Abcesul epidural cronic este de obicei tuberculos și este o raritate în regiunile în care tuberculoza este sub control. Cauzele maligne includ mielomul, cordomul și gliomul. Ependimomul intramedular este benign și adesea greu de diagnosticat din cauza formării de chisturi alungite, care produc semne fizice neobișnuite.

### Tabloul clinic al compresiei medulare progresive

Simptomele senzitive preced de obicei tulburările motorii și pot fi greșit interpretate. Durerea radiculară este ușor de recunoscut la nivel cervical, dar la nivel toracic ea poate mima o durere viscerală. Evocarea caracteristică a durerii la mișcări sau tuse poate fi atribuită unei afecțiuni intratoracice. Compresia căilor senzitive poate produce parestezii sau dureri la membrele inferioare. Pierderea sensibilității cutanate prin afectarea tracturilor spinotalamice poate uneori cruța segmentele sacrate, datorită laminei la nivelul acestor tracturi, care permite fibrelor din segmentele inferioare să scape de procesul lezional; dar acest semn nu are valoare diagnostică pentru compresia medulară.

Tulburările motorii sunt de obicei asimetrice și într-o leziune cervicală apare în mod clasic tabloul afectării secvențiale: brațul de partea leziunii, membrul inferior ipsilateral, apoi celălalt membru inferior și în cele din urmă celălalt braț. Tulburarea sfincteriană este foarte variabilă.

Principiile stabilirii diagnosticului topografic prin mijloace clinice sunt enunțate în altă secțiune, dar adesea nu se poate obține decât o aproximare. Leziunile pot afecta mai multe segmente în mod asimetric și în practică semnele fizice nu se suprapun întotdeauna pe schemele convenționale.

### Investigații

A confunda o compresiune medulară benignă cu o scleroză multiplă poate fi o eroare dezastruoasă. Potențialele evocate vizuale anormale pot fi argumente puternice, dar nu întru totul concludente pentru leziuni cu localizare supramedulară, care pot fi evidențiate și mai bine prin RMN cranian. Nu trebuie omise radiografiile simple, inclusiv incidente oblice ale coloanei

cervicale, uneori relevante. Valoarea relativă a diferitelor metode imagistice este discutată în capitolul 2. RMN la nivel spinal se poate substitui mielografiei în multe cazuri. Dacă se practică puncția lombară, lichidul cefalorahidian va fi examinat inclusiv pentru benzi oligoclonale de IgG, caracteristice pentru scleroza multiplă.

### Scleroza combinată subacută a măduvei spinării

Aceasta este cea mai frecventă și mai importantă complicație neurologică a deficienței de vitamină B<sub>12</sub> care duce și la anemia pernicioasă. Denumirea aceasta se referă la degenerescența combinată observată la necropsie în cordoanele laterale și posterioare ale măduvei, de cauză inițial necunoscută. Distrucția axonală este precedată de demielinizare, cel puțin în parte reversibilă, și afectează și nervii periferici.

### Tabloul clinic

Pacienții au vârsta de apariție a anemiei pernicioase – deci sunt de vârstă medie sau înaintată. Primul simptom îl constituie adesea paresteziile în extremități, de obicei cu debut la membrele inferioare, dar ocazional debutând și la mâini. Pierderea simțului postural produce ataxie a mersului și, dacă nu se intervine terapeutic, apare deficitul motor la membrele inferioare. Examinarea în stadii precoce arată tulburări de sensibilitate distale, frecvent însoțite de pierderea severă a simțului postural la membrele inferioare. Reflexele achiliene pot fi absente și, într-un stadiu mai avansat, reflexul cutanat plantar devine în extensie. Înainte ca tratamentul acestei boli să fie disponibil, evoluția era inexorabilă spre paraplegie severă, fatală în decurs de un an, ceea ce astăzi nu se mai întâmplă.

Pot fi evidențiate și alte efecte neurologice ale deficienței de vitamină B<sub>12</sub>, cel mai adesea o scădere moderată a activității mentale. Tulburările vizuale, sub forma unor scotoame centroceale, sunt rare.

Semnele clinice ale anemiei pot fi evidente sau pot lipsi cu totul. Sângele periferic poate fi normal, iar măduva osoasă nu este întotdeauna megaloblastică. Nivelul seric al vitaminei B<sub>12</sub> este însă aproape întotdeauna semnificativ redus.

Diagnosticul diferențial include neuropatiile periferice de alte cauze și, la pacienții tineri, scleroza multiplă. O eroare mai frecventă este aceea de a se considera paresteziile și dificultatea la mers ca aparținând în mod inevitabil înaintării în vârstă. Paresteziile izolate la nivelul mâinilor pot fi în mod eronat atribuite unui sindrom de canal carpian.

### Tratament

Se va administra imediat hidroxicobalamină, injectabil. Datorită unui exces de zel în scopul de a reduce leziunile spinale se folosesc uneori doze mai mari decât cele necesare; 1 mg zilnic timp de o săptămână, apoi 1 mg săptămânal timp de câteva săptămâni, urmate de o administrare lunară pentru o perioadă prelungită, pentru a evita recidivele, este o schemă acceptabilă. Răspunsul la tratament este în general excelent. Chiar pacienții imobilizați la pat pot recupera mersul normal, și răspunsul cutanat plantar trece de la extensie la flexie. Pentru tulburările care depășesc o anumită limită, tratamentul poate deveni nesatisfăcător, probabil datorită fenomenelor de degenerescență axonală, care nu



trebuie deci lăsate să apară. Simptomele senzitive pot fi foarte persistente și pacientul cu o formă severă de boală poate continua să acuze parestezii supărătoare. Simptomele mentale răspund și ele rapid la tratament, dar recuperarea pentru tulburările vizuale este mai puțin predictibilă.

## Siringomielia

Leziunea definitorie a acestei boli este prezența unei cavități în interiorul măduvei spinării. Această cavitate ar putea aparține și unei tumori chistice, în special unui ependimom, dar termenul de siringomielielie a fost restrâns la condiții nontumorale.

## Patologie

Măduva spinării conține o cavitate neregulată, asimetrică, plină cu lichid cerebrospinal întinsă pe mai multe segmente sau chiar pe toată lungimea măduvei, deși de obicei este mai dezvoltată la nivelul umflăturii cervicale. Structurile aflate în contiguitate sunt distruse, în special cornul anterior, fibrele senzitive termoalgice care decusează la nivelul măduvei și tracturile corticospinale laterale. Cavitatea se poate extinde și la nivel bulbar.

Anomalia măduvei este frecvent însoțită de o anomalie congenitală cunoscută ca malformația Chiari, în care porțiuni ale țesutului cerebelos se extind în canalul spinal cervical. Frecvent se asociază un grad de hidrocefalie. Semnificația acestor modificări este prezentată în continuare.

## Tabloul clinic

Debutul simptomelor se produce de obicei în primii ani ai vieții adulte. Primele simptome sunt de obicei la unul din membrele superioare, combinând atrofii ale mușchilor mâinii, scădere de forță și tulburări de sensibilitate ce duc adesea la arsuri nedureroase (de la țigară sau de la gătit). Atrofia depășește teritoriul unui singur nerv și este însoțită de abolirea reflexelor osteotendinoase la membrul superior. Deficitul senzitiv, clasic "de tip disociat", cu păstrarea tactului epicritic și a proprioceptivității, dar cu pierderea simțului termoalgic, se poate extinde adesea la întregul braț și la toracele superior, sau poate fi bilateral, cu aspect "în mantie". Cicatricele lăsate de leziunile indolore pot fi un bun indiciu diagnostic. Prezența unui sindrom Horner sau sudorația excesivă unilaterală la nivelul feței pot indica afectarea simpaticului cervical. Aproape invariabil este prezentă o scolioză dorsală moderată.

Există multe variante la acest tip clasic de debut. Poate apărea o durere severă la nivelul brațului. Tractul corticospinal poate fi afectat precoce, ducând la parapareză spastică, dar trebuie să existe câteva semne anormale și la nivelul membrilor superioare. Deși debutul este de obicei insidios, exacerbările bruște sunt frecvente, în special după efort fizic, tuse sau strănut.

Simptomele și semnele pot uneori să rămână neschimbate timp de mai mulți ani, dar de obicei siringomielia evoluează progresiv. Atrofiile musculare de la membrul superior se extind și pierderea de sensibilitate se accentuează, cuprinzând în cele din urmă toate modurile sensibilității. Măinile se umflă și ulceratiile indolore pot ajunge la leziuni distructive ale degetelor. Artropatia distructivă indolentă Charcot afectează frecvent articulația scapulohumerală. Parapareza spastică se accentuează.

Afectarea bulbară, siringobulbia, poate apărea și fără semne de leziune medulară, dar mai frecvent ea este o extindere a

siringomielieliei. Distribuția obișnuită a tulburărilor senzitive este la porțiunile periferice ale feței, cu respectarea regiunii nasului și a gurii. Prinderea nucleilor motori ai ultimilor nervi cranieni produce atrofie a limbii, disfagie și paralizii corzilor vocale. Nistagmusul rotator este frecvent.

## Diagnostic

În stadiile precoce, siringomielia trebuie diferențiată de multe alte cauze de atrofii ale musculaturii mâinii, dar aspectul particular al tulburării de sensibilitate și abolirea ROT tranșează de obicei diagnosticul. O tumoare medulară intrinsecă poate realiza un tablou identic.

Diagnosticul de siringomielielie nu mai este însă suficient. Acum este evident că în marea majoritate a cazurilor cauza acesteia este o obstrucție a fluxului LCR la nivelul orificiilor situate în tavanul ventriculului al patrilea, cel mai adesea printr-o malformație Chiari. Mecanismul prin care se produce la nivelul măduvei cavitatea extensivă, cu efect distructiv, este controversat, dar probabil canalul centromedular vestigial este destinat de către undele de presiune intermitentă ale LCR, ducând la dilacerări (efracții) în interiorul substanței medulare. Alte cauze de obstrucție a fluxului LCR sunt mai puțin frecvente, cea mai importantă fiind arahnoidita spinală.

## Tratament

Siringomielia postraumatică este descrisă în continuare. Diagnosticul de siringomielielie, cu precizarea extinderii și cauzei acesteia, se poate acum realiza prin RMN sau, mai dificil, prin mielografie și CT. Aceste investigații sunt esențiale pentru stabilirea tratamentului chirurgical adecvat, având ca obiectiv îndepărtarea obstrucției fluxului LCR sau drenarea cavității siringomielielice. Primul obiectiv presupune decompresia fosei posterioare și a canalului cervical. Au fost propuse mai multe operații ingenioase, menite să reducă presiunea de la nivelul cavității. Tratamentul chirurgical nu este întotdeauna indicat și nu este întotdeauna eficient, dar el trebuie luat în considerare în formele progresive în care nu s-a atins încă o invaliditate severă. Siringomielia secundară arahnoiditei este practic netratabilă.

## Afecțiuni vasculare ale măduvei spinării

Arterele care irigă măduva nu sunt susceptibile de arteroscleroză și ischemia la acest nivel este rezultatul unor afecțiuni "la distanță". Infarctul medular poate rezulta din ateroame sau anevrisme disecante ale aortei, prin intervenții chirurgicale cardiace sau pe aortă, sau ca urmare a unei hipotensiuni severe, ca în stopul cardiac sau în infarctul de miocard. Embolismul poate apărea în cadrul endocarditei bacteriene. O sursă arterială principală ia naștere, de obicei, din artera intercostală T<sub>10</sub> și intervențiile la acest nivel pot fi riscante. Debutul este de obicei cu dureri intense la nivelul leziunii. Foarte rapid apare paraplegia și deoarece infarctul se distribuie de obicei în teritoriul arterei spinale anterioare, tulburările de sensibilitate exprimă numai afectarea tracturilor spinotalamice, deci se modifică numai simțul termoalgic, cu respectarea simțului postural. Un infarct unilateral poate realiza un sindrom Brown-Sequard; alteori se poate infarctiza total măduva sub un anumit nivel segmentar.

Recuperarea după leziunile incomplete este adesea neașteptat de bună, dar este posibil și să persiste o invaliditate



severă. La pacienții arteriopatici pot apărea atacuri ischemice tranzitorii la nivel medular, realizând paraplegii cu durată de o oră sau mai puțin.

Hemoragia la nivel spinal – hematomielia – este rară. Poate apărea prin ruptură unei malformații arteriovenoase, ca rezultat al unui traumatism, prin tulburări de coagulare sau fără o cauză aparentă. Debutul este de obicei abrupt, dar poate fi și progresiv, simptomele fiind cele ale unei leziuni centromedulare.

Tromboflebita poate produce mielită subacută necrozantă, de obicei cu dezvoltarea rapidă a semnelor unei leziuni incomplete. Aceasta poate fi atribuită diseminării unei infecții de la nivelul pelvisului sau al membrilor inferioare, dar frecvent cauza nu poate fi stabilită. Prognosticul este rezervat și pot apărea episoade succesive cu extensia afecțiunii la niveluri superioare ale măduvei.

### Mielopatia de iradiere

Măduva spinării este vulnerabilă la iradierea cu raze X a structurilor cervicale. Incidența acestui tip de leziune este redusă și în mod evident dependentă de doză. Simptomele senzitive de la nivelul membrilor, adesea însoțite de semnul Lhermitte, de senzație de șoc electric de-a lungul coloanei produse la flexia cefei, apar rapid după expunere și în cele din urmă se remit. Dacă sunt supărătoare, acuzele de tip Lhermitte pot fi tratate cu carbamazepină.

Mielopatia tardivă, care apare la 6 luni – 5 ani de la iradiere și care duce la o paraplegie severă instalată progresiv, este însă mult mai gravă. Perioada de latență prelungită nu a fost explicată în mod satisfăcător.

### Mielita

O leziune medulară transversală acută poate apărea ca urmare a unei infecții virale sau fără o cauză detectabilă. Evoluția este variabilă, între remisiune completă și paraplegie remanentă. O cură scurtă de corticosteroizi i.v. în doze mari este indicată, deși nu întotdeauna este urmată de remisiune.

Cu excepția poliomielitei, invazia virală directă a măduvei este rară, dar s-a semnalat mielita prin infecții cu virus Epstein-Barr.

### Mielita necrozantă subacută

Este o afecțiune rară, în care leziunea medulară nu este transversală, implicând numai unul sau două segmente, ci este afectată întreaga măduvă de sub un anumit nivel. De aceea, paralizia rămâne flască și activitatea reflexă nu re apare. Pot exista pusee succesive, cuprinzând niveluri ascendente ale măduvei. Așa cum s-a menționat deja, în unele cazuri leziunile par a avea la bază o anomalie vasculară preexistentă dar, de obicei, cauza nu poate fi găsită. Tratamentul este inefficient și nu se produce recuperarea deficitelor neurologice.

### Arahnoidita spinală

Arahnoidita spinală cronică poate apărea la mai mulți ani după o meningită acută, alte cauze incluzând hemoragia subarahnoidiană, administrarea intratecală de steroizi, folosirea mediilor de contrast nonhidrosolubile pentru mielografie (în prezent prohibite). Modul de prezentare este cu parapareză lent progresivă sau cu tablou de siringomieli. Tratamentul chirurgical este fără rezultat, căci arahnoidita este de obicei difuză.

### Hemoragia epidurală

Hemoragia în spațiul epidural este o complicație a terapiei anticoagulante. Sediul obișnuit este măduva cervicală și această hemoragie trebuie suspectată printre cauzele unei tetraplegii rapid instalate la un pacient aflat sub tratament anticoagulant. Recuperarea după evacuarea sângelui este de obicei completă.

### Abcesul epidural

Abcesul acut în spațiul epidural spinal este de obicei rezultatul unei infecții stafilococice, metastatice sau extinse prin contiguitate. Progresia spre paraplegie este rapidă și durerea locală este o trăsătură constantă. Febra și leucocitoza sunt de obicei prezente. Lichidul cefalorahidian poate prezenta un exces de celule, dar poate fi și normal și puncția lombară nu este prea utilă pentru diagnostic. Factorii predispozanți, în afara unei infecții cu altă localizare, includ diabetul, alcoolismul și orice cauză de imunodeficiență. Principalul mijloc de diagnostic este examinarea prin RMN.

Din păcate, chiar cu un diagnostic prompt și o evacuare rapidă, prognosticul privind recuperarea funcțională completă rămâne rezervat. Tratamentul conservator, bazat numai pe administrarea de antibiotice, poate fi uneori eficient.

### Tumorile medulare

Spre deosebire de tumorile cerebrale, majoritatea tumorilor medulare sunt extrinseci și mare parte dintre ele sunt benigne. Neurofibroamele pot lua naștere din celulele Schwann ale rădăcinilor spinale de la orice nivel. Pot aparține unor neurofibromatoze generalizate, dar de obicei sunt unice și izolate. Din cauza acestei origini, durerea radiculară este frecvent un simptom precoce. Rezultatele exerezei chirurgicale, chiar atunci când leziunea medulară pare severă, sunt remarcabile și adesea se obține o recuperare completă. Meningiomul spinal nu poate fi deosebit clinic de un neurofibrom și este tratabil chirurgical cu rezultate bune.

Tumoarea malignă care realizează cel mai frecvent compresia medulară este carcinomul metastatic cu metastaze vertebrale sau infiltrare meningeală. Cea mai bună metodă de a limita dezastrul este administrarea imediată de dexametazonă în doze mari, apoi localizarea precisă a tumorii și radioterapie. Laminectomia este rareori utilă, dar tentativele de cură mai radicală, cu excizia tumorii, pot avea un succes temporar.

Cordomul, o tumoare malignă dezvoltată din vestigii ale notocordului, poate apărea în regiunea sacrată sau, mai rar, în regiunea cervicală.

Tumorile medulare intrinseci sunt de obicei maligne, dar rareori rapid expansive. Formele cele mai frecvente sunt astrocitomul și ependimomul benign. Acesta din urmă se poate dezvolta uneori din filum terminale, realizând un sindrom de coadă de cal, dar și edem papilar, explicat nesatisfăcător ca o consecință a hiperproteino rahiei. Având această localizare, tumoarea poate fi îndepărtată chirurgical, dar în restul cazurilor exereza tumorilor intramedulare este hazardată. Radioterapia are uneori rezultate neașteptat de bune, dar aceste cazuri nu sunt verificate histologic. Scleroza multiplă poate produce o creștere a volumului măduvei, evidențiată uneori la mielografie.



## Malformațiile arteriovenoase

În momentul diagnosticului, aceste leziuni constau de obicei în conglomerate de vene conținând sânge arterial, aproape întotdeauna situate pe fața dorsală a măduvei, dar uneori putând afecta și dura mater. Anomalia esențială o constituie unul sau mai multe șunturi arterio-venoase, probabil de origine congenitală.

Modul de prezentare clinică este variabil. O hemoragie subarahnoidiană spinală produce, de obicei, durere acută severă la nivel vertebral – “lovitură de pumnal” – cu semne de iritație meningeală și chiar pierderea conștienței. Semnele de leziune medulară nu sunt obligatorii. Malformațiile durale au tendința mult mai mare de sângerare.

Debutul este mai frecvent cu parapareză, adesea progresivă, în trepte, sau fluctuantă, cu remisiuni considerabile. Diagnosticul se pretează la confuzii, îndeosebi când simptomele recidivează în timpul sarcinii, cu remisiune ulterioară, după un model urmat și de meningioame, și sunt adesea atribuite în mod greșit unei scleroze multiple. Prezența unui angiom cutanat poate fi un indiciu important și uneori se poate ausculta un suflu la nivelul leziunii.

Confirmarea diagnosticului și localizarea șunturilor vasculare înaintea tratamentului chirurgical sau prin embolizare cere o echipă neuroradiologică expertă. Modul în care aceste leziuni devin simptomatice nu este pe deplin cunoscut, dar probabil că intervin atât fenomene de furt sanguin de la nivel medular cât și fenomene de compresie medulară, ambele putând fi contracarate prin obliterarea șunturilor și colapsarea venelor arterializate. Rezultatele tratamentului pot fi bune dacă acesta se face înaintea producerii unor leziuni ireversibile.

## Mielopatia cervicală spondilozică

Spondiloza și leziunile medulare prin protruzie discală sunt prezentate în capitolul 3.11.

## Bibliografie

- Byrne, T.N. (1992). *Spinal cord compression from epidural metastases*. În: *New England Journal of Medicine* 327, 614-19.
- Dropcho, E.J. (1991). *Central nervous system injury by the therapeutic radiation*. În: *Neurologic Clinics* 9, 969-88.
- Dyste, G.N., Menezes, A.H., and van Gilder, J.C. (1989). *Symptomatic Chiari malformations. An analysis of presentation, management and longterm outcome*. În: *Journal of Neurosurgery* 71, 159-68.
- Esses, S.I. and Morley, T.P. (1983). *Spinal arachnoiditis*. În: *Canadian Journal of Neurological Sciences* 10, 2-10.
- Heaton, E.B., Savage, D.G., Brust, J.C.M., Garrett, T.J. and Lindenbaum J. (1991). *Neurologic aspects of cobalamin deficiency*. În: *Medicine* 70, 229-45.
- Henson, R.A. and Parsons, M. (1967). *Ischaemic lesions of the spinal cord: an illustrated review*. În: *Quarterly Journal of Medicine*, 36, 205-22.
- Hughes, J.T. (1978). *Pathology of the spinal cord*. (2nd edition). Blackwell. Oxford.
- Lipton, H.L. and Teasdale, R.D. (1973). *Acute transverse myelopathy in adults*. În: *Archives of Neurology* 28, 252-7.
- Logue, V. (1979). *Angiomas of the spinal cord: review of the pathogenesis, clinical features and results of surgery*. În: *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 42, 1-11.
- Mariani, C. et al. (1991). *The natural history and results of surgery in 50 cases of syringomyelia*. În: *Journal of Neurology* 238, 433-8.
- Patty, D.W., Blume, W.T., Brown, W.F., Jaatoul, N. Kertesz, A. and McInnis, W. (1979). *Chronic progressive myelopathy: investigation with CSF electrophoresis, evoked potentials and CT scan*. În: *Annals of Neurology* 6, 419-24.

Symon, L., Kuyama, H. and Kendall, B. (1984). *Dural arteriovenous malformations of the spine; clinical features and surgical results in 55 cases*. În: *Journal of Neurosurgery* 60, 238-47.

Temam, A.J. (1992). *Spinal epidural abscesses. Early detection with gadolinium magnetic resonance imaging*. În: *Archives of Neurology* 49, 743-6.

Ungar-Sargon, J.Y., Lovelace, R.E., and Brust, J.C.M. (1980). *Spastic paraparesis; a reappraisal*. În: *Journal of Neurology Science* 46, 1-12.

Vloeberghs, M., Herregodts, P., Stadnik, T., Goosens, A. and D'Haens, J. (1992). *Spinal arachnoiditis mimicking a spinal tumour; a case report and review of the literature*. În: *Surgical Neurology* 37, 211-15.

Zervel, N.T. and Pile-Spellman, J. (1992). *Case reports of the Massachusetts general Hospital*. În: *New England Journal of Medicine* 326, 816-24. (Spinal arteriovenous malformations).

## 3.10. Leziunile medulare și îngrijirea paraplegiei

D.J. GRUNDY

(Traducerea: Elena Constantinescu)

## Leziunile medulare traumatice

### Introducere

De abia în ultimii 50 ani s-a produs un progres semnificativ în asistența leziunilor traumatice ale măduvei spinării. Mai înainte predomina o atitudine defetistă și aceste afecțiuni erau considerate ca având un prognostic foarte prost, cu exitus în câteva zile, datorită efectelor directe ale traumatismului, sau în câteva luni datorită escarelor și infecțiilor urinare. Astfel, în 1917, aproape 50% dintre pacienți decedau în primele două luni prin infecții urinare. Prognosticul s-a ameliorat prin munca unor pioneri ca Guttmann în Marea Britanie și Munro în Statele Unite, care au arătat necesitatea unei asistențe multidisciplinare.

În Marea Britanie, primele unități destinate îngrijirii traumatismelor medulare au fost înființate în 1944, oferind servicii de reabilitare răniților de război. Primele rezultate au fost încurajatoare, cu o reducere imediată a morbidității și mortalității, dar chiar și în anii '60 mortalitatea pacienților tetraplegici rămânea de 35%. Progresele ulterioare în domeniul terapeutic au redus mortalitatea globală în primul an după traumatism la sub 5%. Internarea promptă într-un serviciu specializat și reducerea morbidității și mortalității au mărit proporția pacienților cu leziuni medulare incomplete.

Un studiu recent indică o supraviețuire medie de 32 ani pentru pacienții rămași în viață după primul an de la traumatism. Supraviețuirea a fost mai mare pentru cei cu leziuni incomplete și cei cu leziuni medulare joase. Cauzele de deces, mai ales pentru leziunile incomplete, au cunoscut o mutație de la cauzele tradiționale asociate cu leziunile medulare ca insuficiența renală, spre cele ale deceselor din populația generală. Astfel, 24% dintre pacienți au decedat prin infecții urinare, 23% prin cauze cardiovasculare și 14% prin afecțiuni respiratorii, acestea din urmă fiind mai frecvente la pacienții tetraplegici.



80% din traumatismele medulare se produc la bărbați. Aproximativ 50% sunt accidente de circulație, iar 25% se datorează unor accidente domestice sau industriale, mai ales prin căderi pe scări sau de pe schele. Accidentele sportive, ca cele produse la sărituri în apă, la călărie și gimnastică, răspund de cel puțin 15% din cazuri.

### Primul ajutor la locul accidentului

Un rănit suspectat de leziune medulară trebuie manipulat corect, pentru a nu i se agrava tulburările neurologice. Diagnosticul poate fi mai dificil atunci când pacientul a consumat alcool, droguri sau coexistă un traumatism cranian. Din păcate, unii pacienți (5–19% în diferitele studii) suferă o agravare a stării lor neurologice în intervalul de la accident până la internarea în spital din cauza imobilizării inadecvate a coloanei vertebrale, în lipsa unui diagnostic prompt.

Leziunea medulară poate fi sugerată de o plagă, o echimoză sau o deformare locală. De exemplu, prezența unor escoriații sau plăgi la nivelul feței sugerează o mișcare forțată înapoi a capului, antrenând leziuni prin hiperextensie cervicală; prezența unei cifoze sau lărgirea spațiului dintre două apofize spinoase adiacente se asociază cu o leziune prin hiperflexie.

Pacientul cu leziune medulară care este conștient poate acuza dureri cervicale sau toracale, alterarea sau pierderea sensibilității precum și scădere de forță musculară sub un anumit nivel. În leziunile înalte, apare respirația diafragmatică datorită paraliziei intercostale, iar în cele foarte înalte, cu leziune de nerv frenic, poate fi necesară asistarea respiratorie. Paralizia simpatică apărută la tetraplegici sau în cazurile de paraplegie înaltă duce la hipotensiune, bradicardie și, frecvent, priapism.

După eliberarea căilor respiratorii se va asigura o cale venoasă pentru a putea susține la nevoie funcția cardiopulmonară. Manevra de îndepărtare a secrețiilor din căile respiratorii poate duce la bradicardie marcată, uneori chiar la stop cardiac, prin hiperactivitate vagală, în special la pacienții hipoxici. Pentru a reduce acest risc, trebuie supravegheat ritmul cardiac, iar înainte de aspirația faringiană se administrează atropină și oxigen. Pentru utilizările repetate se preferă glicopirionium în locul atropinei.

Dacă rănitul este inconștient, până la obținerea radiografiilor de coloană cervicală, trebuie presupus că forța care a dus la abolirea conștienței ar fi putut leza și coloana cervicală. Capul și gâtul vor fi imobilizate în poziție neutră cu un colet rigid, iar trunchiul trebuie să nu fie flectat sau rotat, pentru eventualitatea unei leziuni toracolombare.

Pacientul inconștient riscă să-și aspire vărsătura și, de aceea, poziția în decubit dorsal, deși protejează coloana și permite resuscitarea cardiopulmonară, ca și evaluarea rapidă a leziunilor asociate, este periculoasă înainte de momentul intubării. Intubația oro-traheală este relativ lipsită de riscuri dacă există un asistent care să susțină capul, nepermițând mișcarea gâtului. Altă metodă de a asigura căile aeriene este de a rostogoli pacientul într-o poziție laterală modificată, cu capul sprijinit într-o poziție neutră și cu grija de a nu se rota coloana.

### Leziuni asociate

Aproape 50% dintre pacienți au și alte leziuni, în special la cap, torace și membre. Leziunile coloanei toracale sunt adesea asociate cu fracturi costale multiple, hemotorax, pneumotorax și contuzii pulmonare, care compromit și mai mult respirația și necesită un tratament de urgență.

### Șocul spinal

Stadiul de flacciditate cu reflexe absente sub nivelul leziunii – perioada de șoc spinal – persistă un timp variabil, de la câteva ore până la mai multe săptămâni de la traumatism. Dacă leziunea se află deasupra segmentelor sacrate ale măduvei, sfârșitul perioadei de șoc spinal este marcat de revenirea activității reflexe sub nivelul leziunii. Reflexul anal și bulbocavernos sunt de obicei primele care reapar, urmate de reflexele de la nivelul membrelor inferioare. În leziunile conului medular sau ale cozii de cal, aceste reflexe nu mai reapar. Reflexul cutanat plantar nu are întotdeauna valoare diagnostică în leziunile medulare acute.

### Transportul la spital

Un dispozitiv de imobilizare spinală tip Kendrick poate fi un mijloc de fixare a coloanei foarte util în timpul evacuării și transportului rănitului la cel mai apropiat departament pentru urgențe și accidente majore. Se scot din buzunare obiectele grele, pentru a îndepărta presiunea exercitată de acestea. Dacă pacientul zace liber, este ideal să fie deplasat de patru persoane care să-l ridice simultan, menținând capul, gâtul și coloana în poziție neutră (anatomică). Persoana care ține capul și gâtul dirijează mișcările, a doua persoană ridică umerii și toracele, a treia abdomenul și pelvisul, iar a patra picioarele. Transportul la spital se va face pe o targă dură, după ridicarea cu grijă a rănitului cu ajutorul unei brancarde moi "înfășurate" atent în jurul rănitului.

Pacienții cu tetraplegie sau paraplegie înaltă sunt poikilotermici din cauza paraliziei simpatică, care duce la pierderea răspunsului vasomotor obișnuit la schimbarea temperaturii ambientale. Pe vreme rece, trebuie folosite cearșafuri și păături cu efect termoreflexorizant pentru a preveni hipotermia.

Cei mai mulți dintre răniți trebuie duși la cel mai apropiat departament de urgențe și accidente, dar va fi contactat și centrul regional specializat în traumatisme medulare pentru a se putea discuta asupra terapiei inițiale și a se aranja imediat transferul, excepție făcând pacienții cu politraumatisme sau insuficiență respiratorie severă.

### Tratamentul inițial în spital (tabelul 3.12)

O anamneză completă, examenul fizic general și examenul neurologic sunt esențiale, mai ales că există frecvent leziuni asociate. Trebuie urgent evaluate funcția respiratorie, detectând eventuala paralizie a mușchilor respiratori și complicațiile traumatismelor toracice, ca pneumotoraxul sau hemotoraxul, care pot necesita drenaj. Se va face determinarea gazelor sanguine și a capacității vitale, la nevoie în mod repetat. Diagnosticul leziunilor intraabdominale este dificil la pacienții cu leziuni medulare înalte din cauza lipsei sensibilității abdominale, cu absența semnelor obișnuite ale iritației peritoneale (durere, apărare și rigiditate). Ileusul paralic nu este semnificativ, el producându-se de regulă după traumatismele majore și după traumatismele spinale, timp de două-trei zile. Diagnosticul leziunilor traumatiche intraabdominale (sau cel al peritonitei tardive prin ulcer gastroduodenal de stres cu perforație) poate fi astfel omis sau întârziat. Ocazional, iritația diafragmatică poate duce la durere referită la nivelul umărului. La nevoie se va face lavaj peritoneal în scop diagnostic. Se vor administra fluide intravenos, administrarea orală fiind prohibită timp de cel puțin 48 ore de la traumatism, până când reapar zgomotele intestinale. Riscul ulcerăției de stres este redus dacă se administrează un antagonist de receptor  $H_2$  în primele 3 săptămâni.



Tabelul 3.12. Evaluarea inițială și primul ajutor la un pacient cu leziune spinală prezumtivă

Resuscitarea	<div>1. Asigurarea căii aeriene și a oxigenării adecvate (A)</div> <div>2. Evaluarea tulburărilor respiratorii (B)<div>Semne de leziuni toracice:<div>fracturi costale</div><div>hemotorax</div><div>pneumotorax</div><div>contuzie pulmonară</div></div><div>Respirație diafragmatică la tetraplegici</div><div>Paralizie variabilă a musculaturii intercostale în funcție de nivelul leziunii, pentru leziunile toracale</div></div> <div>3. Corectarea tulburărilor circulatorii (C)<div>Semne de paralizie autonomă (hipotensiune, bradicardie)</div><div>Pierderi de volum sanguin prin leziuni asociate</div></div>
Anamneza	
Detalii privind accidentul	
Durere cervicală sau toracică	
Parestezii sau tulburări motorii	
La pacientul inconștient se presupune existența leziunii spinale până la proba contrarie	
Examinarea	
Inspecție: plăgi sau escoriații (sugerând mecanismul traumatic)	
Căutarea unei deformări sau echimoze la nivelul coloanei vertebrale (inspecție, palpare: sensibilitate sau diformitate)	
Determinarea nivelului senzitiv și motor, a tonusului muscular și a reflexelor	
Excluderea altor leziuni : – craniene, toracice, ale membrelor (frecvente)	
– abdominale (rare)	
Investigații	
Semne vitale	
Capacitatea vitală	
Gaze sanguine, saturație în oxigen prin oximetrie	
Radiografii toracice și ale coloanei vertebrale	
Analiza urinii	

Dacă internarea este întârziată, pacientul va fi plasat pe o saltea tare și rostogolit în poziție laterală timp de 1 minut la fiecare jumătate de oră.

Investigația radiologică

După o primă evaluare clinică și aplicarea măsurilor adecvate de stabilizare a stării pacientului, se vor efectua radiografii de coloană și o radiografie toracică, în funcție de existența suspiciunii unor leziuni asociate. Pentru leziunile coloanei cervicale sunt necesare incidența laterală, antero-posterioară și o radiografie a odontoidei prin gura deschisă. Cea mai importantă este incidența laterală care nici nu presupune schimbarea poziției pacientului. Umerii pot masca regiunea cervicală inferioară, dar prin întinderea ușoară a brațelor (pentru a coborî umerii) se poate pune în evidență joncțiunea cervico-toracică. Dacă totuși aceasta nu este vizualizată, se va încerca o poziție de “înotător”, cu brațul ridicat deasupra capului, lipit de casetă și fasciculul de raze X direcționat prin umărul opus. Uneori este necesară o tomografie sagitală.

O dislocare la nivelul coloanei cervicale duce, de obicei, la deplasarea anterioară a vertebrei superioare față de cea inferioară. O deplasare anterioară dincolo de jumătatea corpului vertebral denotă dislocarea bilaterală interapofizară, pe când cele mai mici de jumătate din corpul vertebral implică o dislocare interapofizară unilaterală. Mărirea spațiului dintre procesele spinoase adiacente în incidența laterală semnifică ruptura complexului ligamentar cervical posterior. Deplasarea unui proces spinos de pe linia mediană în incidența antero-posterioară implică o rotație a coloanei prin dislocare interapofizară unilaterală.

La copii, leziunea medulară poate apărea și fără semne radiologice de leziune osoasă. De asemenea, la vârstnicii cu spondiloză cervicală, o hiperextensie aparent minoră ca o cădere cu impact facial sau frontal poate duce la tetraplegie, fără a se evidenția leziuni osoase.

Pentru nivelul toracal și lombar se efectuează radiografii în incidență laterală și antero-posterioară, dar o vizualizare satisfăcătoare a coloanei toracice superioare poate necesita tomografii sagitale.

Tomografia computerizată (CT) oferă detalii excelente asupra coloanei vertebrale, evidențiază fragmentele osoase pătrunse în canalul spinal și uneori și hernia de disc traumatică. La rezonanța magnetică nucleară (RMN) detaliile osoase sunt mai sărace, dar măduva însăși și orice tip de compresie sunt evidențiate foarte clar.

Tratamentul leziunilor spinale

Coloana cervicală

Dislocările pot fi de obicei reduse prin aplicarea unui extensor cranian cu reglaje milimetrice, crescând treptat forța de tracțiune, cu gâtul în poziție de flexie, până ce fațetele interapofizare se dezangajează, apoi cu gâtul în extensie se reduce tracțiunea la un nivel de “întreținere”, folosit pentru a menține poziționarea corectă a coloanei. Se continuă tracțiunea timp de 6–8 săptămâni, urmărindu-se radiologic vindecarea. Tracțiunea cu cască, înlocuită apoi cu un dispozitiv tip Minerva, permite o mobilizare precoce a pacientului. La pacienții cu leziuni instabile



poate fi indicată fuziunea vertebrală, mai ales atunci când leziunea medulară este incompletă. La pacienții în vârstă cu leziuni prin hiperextensie asociate unei spondiloze cervicale, dar fără fractură sau dislocatie, tracțiunea nu este necesară și se poate realiza mobilizarea precoce.

### Leziuni toracale și lombare

Leziunile coloanei toracale și lombare pot fi adesea tratate conservator prin "reducție posturală", plasând o pernă sub regiunea lombară pentru a reface și menține lordoza lombară normală; dar hiperextensia coloanei poate produce vomă, printr-un sindrom de arteră mezenterică superioară. De obicei, după 8-12 săptămâni de repaus la pat, pacientul poate fi mobilizat într-un corset spinal. Fracturile toracale înalte sunt fixate la stern, dar cum aceste fracturi se asociază uneori cu o fractură sternală, există riscul ca pacienții să dezvolte o deformare în flexie a coloanei, dacă mobilizarea se face prea devreme. La nivel toracal inferior și lombar, fixarea internă permite o mobilizare precoce și este din ce în ce mai larg recomandată, mai ales pentru leziuni incomplete și instabile.

### Tipuri de leziuni medulare incomplete

Recuperarea neurologică este mai probabilă pentru o leziune medulară incompletă. Cel mai frecvent tablou de leziune incompletă este sindromul medular anterior produs de o forță de flexie-rotatie sau de compresie la nivelul coloanei, cu dislocare sau fractură compresivă și lezare a părții anterioare a măduvei și adesea și a arterei spinale anterioare. Lezarea tracturilor corticospinale și spinotalmaice duce la deficit motor și tulburări de sensibilitate termică și algică sub nivelul leziunii.

Sindromul medular posterior, rar întâlnit, se produce mai ales prin hiperextensie, cu lezarea arcului posterior vertebral și a cordoanelor medulare posterioare. Deși forța musculară poate fi conservată, ca și sensibilitatea termoalgică, mersul este adesea dificil, din cauza ataxiei marcate prin lipsa sensibilității proprioceptive.

Sindromul centromedular se produce în mod clasic printr-un mecanism de hiperextensie la vârstnici cu spondiloză cervicală. Adesea nu există fractură sau dislocatie, dar măduva este comprimată între osteofite și discuri intervertebrale, anterior și ligamentul flavum îngroșat, posterior. Tracturile cervicale, situate central sunt cele mai afectate, tracturile situate periferic, lombar și sacrat, fiind adesea cruțate. Cel mai adesea tabloul este al unui pacient cu sindrom de neuron motor periferic la membrele superioare, având forță conservată dar cu spasticitate la membrele inferioare. Cruțarea nivelurilor sacrate duce la o bună funcție vezicală și intestinală.

Fracturile maselor laterale vertebrale sau leziunile penetrante pot realiza un sindrom Brown-Sequard (hemisectiune medulară).

### Progrese farmacologice recente în tratamentul leziunilor spinale acute

Un studiu multicentric american publicat în 1990 sugerează că pacienții care au primit doze mari de metilprednisolon intravenos, administrat din primele 8 ore și continuat timp de 24 ore, au o rată de recuperare la 6 luni mult mai bună decât cei tratați cu placebo; dar această terapie nu a fost încă universal acceptată. Mecanismul de acțiune este probabil împiedicarea

leziunilor de membrană prin inhibarea lipoperoxidării și hidrolizei la nivelul leziunii.

În 1991, un studiu asupra administrării ganglioizidului GM1 începând din primele 48 ore, în medie timp de 26 zile, arată o evoluție neurologică mai bună comparativ cu lotul de control. Ganglioizidele stimulează creșterea celulelor nervoase și regenerarea țesutului nervos în studiile pe animale. Pentru a se stabili eficacitatea și siguranța administrării la om este necesar un studiu mai amplu, dar se întrevăd perspective terapeutice valabile, atât pentru tratamentul farmacologic în faza precoce, cât și pentru cel aplicat mai târziu în leziunile medulare acute.

### Complicațiile respiratorii

Complicațiile respiratorii sunt frecvente, mai ales la pacienții tetraplegici cu paralizie a mușchilor abdominali și intercostali și cu respirație diafragmatică. Nucleul de origine al nervului frenic fiind în segmentele C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, funcționalitatea diafragmatică depinde de nivelul leziunii. În plus, nivelul neurologic crește adesea cu un segment în primele 48 ore de la traumatism prin edem medular. Aceasta poate duce la o deteriorare precoce a funcției respiratorii, necesitând asistența respiratorie. Reducerea rezervei musculare respiratorii favorizează și ea insuficiența respiratorie prin oboseala musculară. Trebuie evitată distensia abdominală prin ileus paralytic, altfel diafragma supratensionată devine fixată și poate fi precipitată astfel insuficiența respiratorie, în special la pacienții cu leziuni înalte.

Lipsa capacității de tuse eficientă duce rapid la retenția secrețiilor și atelectazie, urmate de infecție. Se produc alterări ale raportului ventilație-perfuzie, agravând și mai mult funcția respiratorie.

Hipoxia contribuie la o stare confuzională, în special la pacienții cu traumatisme craniene asociate și, la rândul ei, agravează leziunea medulară. Fizioterapia toracică perseverentă, cu asistarea tusei, este vitală, urmărirea progreselor făcându-se prin determinări repetate ale capacității vitale, ale gazelor sanguine și pulsoximetriei. În stadiul acut este necesară administrarea de oxigen, iar gazele inspirate trebuie umidificate pentru a preveni formarea unor secreții vâscoase, greu de eliminat. Bronhoscopia fibrooptică prin tub endotraheal este un procedeu sigur, indicat dacă se produce atelectazia chiar și la pacienții cu leziuni ale coloanei cervicale. Uneori este necesară o minitraheostomie pentru a ajuta eliminarea secrețiilor din trahee.

### Ventilația asistată

Folosirea presiunii pozitive continue în căile aeriene (PPCA) sau a unuia dintre dispozitivele bifazice mai recente de suport ventilator, permițând prestabilirea nivelului presiunii pozitive în expirație și inspirație, reduce travaliul respirator și crește capacitatea funcțională reziduală. Aceste dispozitive oferă suport ventilator și pot suplini o asistare ventilatorie completă, fiind utile mai ales la pacienții cu slăbiciune musculară respiratorie, care au tendință la atelectazie. Dacă ventilația asistată devine necesară, este posibil ca intubația orotraheală să fie utilă pentru câteva zile. Inițial este mai bine să se evite traheostomia, în special din cauza unei complicații, rare dar serioase, care este stenoza traheală.

### Ventilația prelungită

Un număr tot mai mare de pacienți cu leziuni medulare foarte înalte pot fi acum resuscitați după accident. Unii dintre ei pot avea paralizie frenică totală și vor necesita ventilație



prelungită. Se poate folosi un ventilator alimentat cu baterii, atașat unui cărucior electric, pentru a permite pacientului un grad de independență și mobilitate în timpul zilei. Se practică din ce în ce mai mult ventilația la domiciliu. Ritmarea activității diafragmului este posibilă dacă nucleul nervului frenic este intact și nervul stimulabil. Se plasează electrozi pe nervul frenic la nivel cervical sau toracic, conectați la un receptor implantat în peretele anterior al toracelui. Stimularea nervului frenic se realizează cu ajutorul unui radioemitor care acționează asupra acestui receptor.

### Complicații cardiovasculare

Paralizia eferențelor simpaticului toracolombar (T<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>), care apare în leziunile medulare înalte, duce la hipotensiune. Dacă nu există leziuni asociate se poate pune eronat diagnosticul de șoc hipovolemic, iar excesul de fluide administrate poate produce edem pulmonar. Paralizia simpatică duce, de asemenea, la predominanță vagală și apare riscul bradicardiei și al stopului cardiac.

Creșterea presiunii intratoracice în timpul ventilației cu presiune pozitivă intermitentă scade întoarcerea venoasă. De aceea, este importantă refacerea completă a volumului circulant la pacienții cu leziuni medulare înalte înainte de a-i supune ventilației, pentru a evita o scădere severă a debitului cardiac.

Hipotensiunea ortostatică poate fi o problemă la începerea mobilizării unui pacient tetraplegic. Ciorapii elastici (cu presiune reglabilă) și un corset abdominal ajută la reducerea sechestrării periferice de fluide. Cel din urmă ajută și respirația, susținând peretele abdominal și reducând complianța acestuia, permițând astfel o mai bună poziție de repaus a diafragmului în poziție ortostatică. Dacă, totuși, apare o hipotensiune ortostatică, se poate administra efedrină 15–30 mg, cu 20 min înainte de mobilizarea.

Folosirea unor miorelaxante depolarizante, ca suxametoniu, trebuie evitată în perioada cuprinsă între 3 zile și 9 luni de la agresiunea medulară, deoarece produce brusc hiperpotasiemie, cu risc de stop cardiac. Dacă este nevoie de relaxare musculară pentru intubația endotraheală, miorelaxantul nondepolarizant care este pancuroniul este mai sigur.

### Tulburările vegetative

După șocul spinal, pacienții cu leziuni medulare la T<sub>6</sub> sau mai sus pot prezenta tulburări vegetative, produse prin activitatea simpatică reflexă lipsită de control sub nivelul lezional. Factorul precipitant este de obicei distensia vezicală datorită blocării sondei sau proastei evacuări vezicale. Alte cauze mai pot fi: calculii vezicali, infecția tractului urinar, plenitudinea rectală, o fisură anală. Creșterea activității simpatice reflexe sub nivelul lezional duce la vasoconstricție periferică și hipertensiune, cu stimularea baroreceptorilor carotidieni și aortici. Ei răspund – via centrul vasomotor – prin creșterea tonusului vagal și bradicardie, dar vasodilatația periferică nu este posibilă, deoarece stimulii nu pot trece distal de leziunea medulară. Astfel, hipertensiunea nu poate fi contracarată. Pacientul acuză cefalee, transpirații și roșeața tegumentelor deasupra nivelului leziunii medulare. Fără un tratament urgent, se poate produce o hemoragie intracraniană. Pacientul trebuie ridicat, cauza precipitantă trebuie identificată și tratată, iar la nevoie se administrează și 5–10 mg nifedipin sublingual. Rareori este necesar un tratament parenteral, de exemplu fentolamină 5–10 mg intravenos.

### Complicațiile tromboembolice

Incidența trombozei venoase profunde după leziunile medulare severe este de peste 90%, iar embolismul pulmonar este cea mai frecventă cauză de deces la pacienții care supraviețuiesc după perioada imediat posttraumatică. De aceea trebuie administrate anticoagulante începând de la 24–36 ore de la accident, folosind inițial heparină subcutanată, apoi anticoagulare completă cu dicumarinice (warfarină), în lipsa contraindicațiilor, cum ar fi traumatismul cerebral sau toracic.

### Îngrijirea căilor urinare (fig. 3.26)

#### Faza acută

În timpul stadiului de șoc spinal, vezica urinară este lipsită de contractilitate și fără un tratament adecvat se produce incontinența prin supraplin. Majoritatea pacienților cu leziuni de neuron motor central la nivel medular dezvoltă ulterior o activitate reflexă a detrusorului; la cei cu leziuni de neuron motor periferic, însă, ca și în sindromul de “coadă de cal”, vezica rămâne necontractilă. Vezica poate fi drenată printr-una din cele trei metode descrise în continuare.

La pacienții cu politraumatism, inserția unei sonde vezicale “à demeure” este esențială pentru monitorizarea corectă a diurezei. Sondele “à demeure” se asociază cu o incidență crescută a calculilor vezicali și a infecțiilor urinare, de aceea este recomandabil, în aceste cazuri, să se obțină un flux urinar de peste 3 litri. Riscul litiazei este mai mare imediat posttraumatic, prin hipercalcemia asociată cu paralizia și imobilizarea. Se vor folosi catetere 12FG-14FG siliconice, cu balonaș de 10 ml.

Cateterizarea suprapubiană are avantajul inserției cateterului fără risc de leziune uretrală, de prostatită sau orhiepидidimită. În plus, cateterul poate fi clamat intermitent pentru a sesiza dacă vezica se poate evacua spontan.

Cateterizarea uretrală intermitentă este metoda obișnuită de tratament inițial al tulburărilor vezicale în unitățile cu profil de traumatisme spinale. Pentru a permite o cateterizare la 6 ore, inițial este necesară o restricție de fluide, astfel încât volumul vezical să nu depășească 500 ml. După faza de șoc spinal, activitatea reflexă a detrusorului poate realiza evacuarea vezicală la pacienții cu leziuni de neuron motor central, iar la bărbați se poate fixa un dispozitiv extern de colectare a urinei și volumul de fluide administrate poate crește. Pe măsură ce golirea vezicii se ameliorează și volumul urinar ce se evacuează prin cateterizare scade, se poate reduce numărul cateterizărilor, iar când volumul rezidual de urină este constant sub 100 ml, se pot întrerupe cateterizările. În acest stadiu, pacientul are o vezică “reeducată” și poate folosi numai drenajul extern (sondă cu condom).

Nu întotdeauna se produce o golire eficientă a vezicii, mai ales din cauza unei disinerгии detrusor-sfincter, în care sfincterul uretral distal se contractă activ în timpul contracției detrusorului, ducând la evacuare incompletă și la creșterea presiunii intravezicale. Dacă volumul urinar rezidual este important, este probabil că va apărea infecția urinară recurentă. Dacă obstrucția nu este înlăturată, se pot produce refluxuri vezico-ureterale, hidronefroze și pielonefrite.







obține astfel continența, dar există un oarecare risc de eroziune uretrală și infecție la locul implantului.

Efectuarea unei derivații urinare prin realizarea unui conduct din material ileal nu este adecvată, din cauza presiunii mari generate la nivelul acestui conduct; speranța de viață relativ lungă a multor pacienți cu leziuni medulare duce la o mare incidență a complicațiilor renale prin folosirea acestei proceduri.

Totuși, cistoplastia își are locul ei la pacienții selectați fiind utilă mai ales în combinație cu o stomă continentă și cateterizabilă, după tehnica Mitrofanoff. Se realizează un traiect de calibru mic, dar cateterizabil, între vezică și peretele abdominal, folosind adesea apendicele în acest scop. Anastomoza submucoasă antireflux cu vezica poate asigura continența.

### Tranzitul intestinal

Imediat după leziunea medulară, partea inferioară a intestinului este flască, dar se poate obține o evacuare manuală a acestuia după 48–72 ore, continuându-se apoi zilnic sau la 2 zile în perioada imobilizării la pat. În leziunile medulare de neuron motor central se produce evacuarea reflexă a intestinului la inserția supozitoarelor cu glicerină sau la stimularea digitală. Mai dificilă este problema evacuării la pacienții cu leziuni de neuron motor periferic, supozitoarele fiind ineficiente, la aceștia fiind necesară evacuarea manuală eventual combinată cu folosirea “presei abdominale”. Este recomandată o dietă bogată în fibre.

### Îngrijirea membrelor și a articulațiilor

Articulațiile paralizate trebuie mobilizate pasiv zilnic, pentru a menține mobilitatea completă și pentru a preveni contracturile, iar mâinile pot fi fixate în poziție funcțională pe atele. Pentru a preveni durerile și redoarea umerilor la tetraplegici, poziția brațului va fi schimbată la orice întoarcere a bolnavului.



Fig. 3.27. Osificare heterotopică în jurul ambelor articulații coxofemorale la 2 ani de la traumatismul spinal.

Osificarea heterotopică se manifestă prin tumefacție și indurare periarticulară, datorită unei activități osteoblastice și neoformației osoase (fig. 3.27). Deși etiologia este necunoscută, au fost incriminate traumele locale. O dată apărută această complicație, fizioterapia agresivă la nivelul articulației respective trebuie evitată. Uneori, această osificare duce la o mare restricție a mișcărilor, dar excizia țesutului osos heterotopic trebuie amânată cel puțin 18 luni, până ce osul se maturizează.

### Îngrijirea escarelor

S-a demonstrat că frecvența escarelor este cu atât mai mare cu cât pacienții cu leziuni medulare ajung mai târziu într-o unitate specializată. Cel mai frecvent sediu al escarelor în stadiul acut este regiunea sacrată.

O bună înțelegere a metodelor de îndepărtare a efectelor presiunii prelungite poate preveni agravarea stării neurologice, apariția escarelor și a contracturilor. Inițial, pacientul trebuie întors la 2 ore, apoi după câteva zile, la 3 ore (dacă nu apar semne la nivelul pielii, care impun intervale mai scurte). Patul comandat electric, Egerton, care se rotește și se înclină este foarte adecvat pentru pacienții cu leziuni multiple. Suportul Stryker este de asemenea util, dar uneori greu tolerat de tetraplegicii în decubit ventral, prin efectul de îngreunare a respirației. Metodele manuale de a întoarce bolnavii pot fi folosite dacă echipa de infirmiere are calificarea necesară. Pacienții paraplegici și tetraplegici pot fi rostogoliți, fără riscuri pentru măduvă, “asemenea unui butuc”. Răsucirea pelvisului, cu ridicarea și rotația unei fese pentru a elibera de presiune sacrul, este adecvată la tetraplegici dar este contraindicată la paraplegici, deoarece realizează rotația porțiunii inferioare a coloanei.

Pacienții trebuie avertizați despre riscurile pe care le aduce pierderea sensibilității și, o dată mobilizați în cărucior, ei vor trebui să-și inspecteze mereu tegumentele, în special la nivelul proeminențelor osoase – în regiunile ischiatice, trohanteriene și sacrată, la nivelul călcâielor și al maleolelor. La pacienții cu paralizie medulară constituită pot apărea escare ischiatice, prin presiunea prelungită asupra tuberozităților ischiatice, la șederea în cărucior. Pacientul trebuie instruit să se ridice din cărucior la fiecare 15 min, dacă este posibil. Dacă nu se poate ridica, se va folosi o pernă specială care îi permite șederea prelungită în cărucior fără a se produce escare. Rănile trohanteriene se observă la cei care dorm în decubit lateral și nu sunt întorși în timpul nopții.

Dacă apare o escară, este esențial ca zona respectivă să nu mai fie expusă la presiune. Se va face debridarea și decaparea țesutului necrotic prin agenți farmacologici și excizie chirurgicală. Escarele întinse necesită, de obicei, excizia atât a țesutului moale cât și a proeminenței osoase, cu închiderea chirurgicală a plăgii sau cu folosirea unui lambou cutanat artificial.

### Spasticitatea

Spasticitatea din leziunile medulare ale neuronilor motori centrali este adesea mai pronunțată în leziunile incomplete și în prezența unor focare iritative ca escare, infecții urinare sau calculi renali. Deși contribuie la menținerea masei musculare, spasticitatea exagerată poate reduce mobilitatea.



Folosirea regulată a unui dispozitiv de susținere la mers reduce spasticitatea și previne contracturile. Spasticitatea poate fi diminuată și de baclofen și dantrolen sau, în cazurile severe, prin injecții locale la nivelul plăcii motorii, blocare nervoasă locală sau neurectomie, de exemplu neurectomie obturatorie în spasticitatea severă în adducție prin rotație externă a coapselor. Administrarea intratecală a unei soluții apoase de fenol 6% sau blocada prin alcoolizare sunt acum rar folosite, deoarece transformarea unei leziuni de neuron motor central într-una de neuron motor periferic afectează funcțiile vezicale, intestinale și sexuale. Administrarea intratecală de baclofen sub forma unui implant cu pompă reglată este eficientă și nu are neajunsurile procedurilor mai sus menționate.

### Siringomielia posttraumatică (fig. 3.28)

Apare la cel puțin 2% dintre pacienți după traumatisme spinale, iar simptomele de debut sunt durerea unilaterală și paresteziile unui membru superior cu tulburări de sensibilitate disociate. Deși uneori simptomele apar la câteva săptămâni de la traumatism, alteori ele pot fi întârziate, apărând numai după câțiva ani. Diagnosticul este confirmat prin RMN sau CT combinată cu mielografie. Tratamentul chirurgical, cu inserția unui șunt siringoperitoneal sau siringopleural abolește durerile, dar ameliorarea senzitivă sau motorie este mai greu realizabilă.

### Factorii psihologici și sociali

Trauma psihologică a unei leziuni spinale este enormă. În leziunile medulare înalte, teama și anxietatea sunt exacerbate de deprivarea senzitivă. Oscilațiile mari ale dispoziției, cu furie, depresie reactivă și identificarea rațională a stării deplorabile proprii sunt frecvente. Deciziile pe termen lung trebuie luate cu participarea pacientului, dacă se dorește succesul reabilitării. Majoritatea pacienților vor să se întoarcă acasă și mulți dintre cei mai sever invalidați își realizează acest scop.

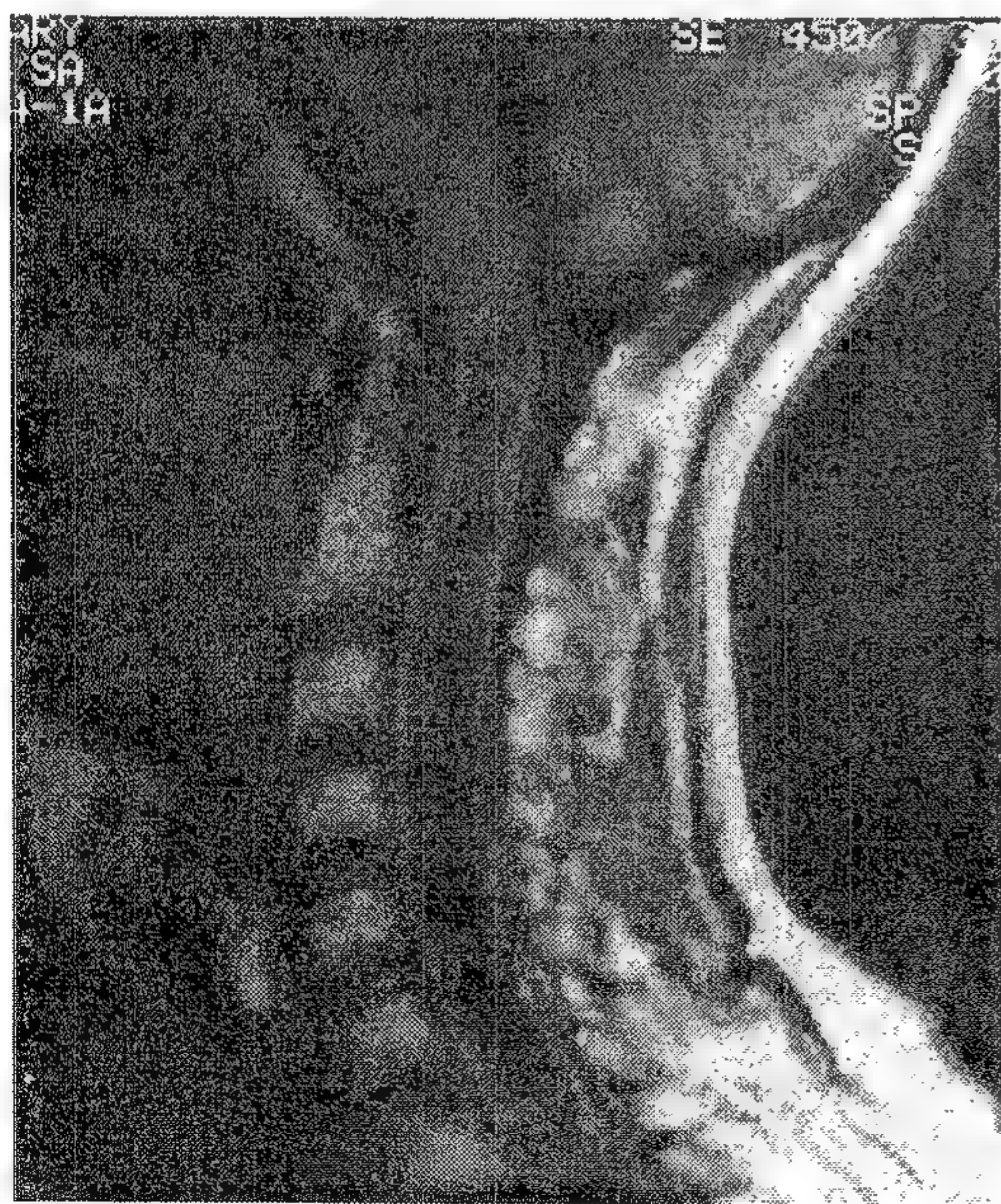


Fig. 3.28. Cavitate siringomielică multiloculară care se întinde de la locul fracturii (T<sub>4</sub>) până la foramen magnum. Pacientul prezintă pierderea simțului algic în dermatoamele C<sub>3</sub>-T<sub>1</sub> stângi, fără deficit motor la membrele superioare.

### Durerea

Durerea la nivelul leziunii neurologice sau sublezională este foarte frecventă, în special în leziunile de coadă de cal. Adesea începe la câteva săptămâni după traumatism și este frecvent descrisă ca arsură sau junghi, putând fi continuă sau intermitentă.

Starea multor pacienți se ameliorează dacă ei vor fi ocupați într-un program de recuperare susținut, sau sub tratament cu antidepressive triciclice sau anticonvulsivante. Stimularea nervoasă transcutanată, acupunctura, hipnoterapia sau tehnicile de relaxare pot, de asemenea, ajuta. Stimularea cordoanelor dorsale, care probabil întrerupe căile ascendente ale durerii și eliberează endorfine endogene, poate uneori să ajute, dar metodele chirurgicale de întrerupere a căilor durerii, ca rizotomia posterioară, tractotomia spinotalamică și coagularea zonei de intrare a rădăcinii dorsale nu sunt recomandabile, deoarece orice beneficiu terapeutic va fi probabil de scurtă durată.

### Funcțiile sexuale

Acestea sunt de obicei afectate, cu excepția cazurilor de leziuni medulare foarte restrânse. Pacienții bărbați, cu leziuni de neuron motor central, prezintă adesea erecții reflexe, deoarece conexiunile parasimpatice ale segmentelor S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub> medulare cu corpii cavernoși rămân intacte. Majoritatea nu ejaculează însă decât folosind metode artificiale – prin aplicarea unui vibrator penian sau prin electroejaculare rectală.

Cum la pacienții cu leziuni de neuron motor periferic arcul reflex S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub> este lezat, erecțiile reflexe sunt pierdute, dar erecțiile psihogene sau ejaculările se produc dacă fibrele simpaticului pelvin din segmentele T<sub>11</sub>-L<sub>2</sub> (care formează nervii hipogastrici) rămân conectate cu centrii superiori.

La bărbații care nu pot obține erecții suficiente pentru actul sexual, se pot folosi papaverina administrată intracavernos, sisteme de facilitare a erecției cu vacuum, rareori chiar implante peniene.

Deși spermograma are de obicei valori reduse, ca și motilitatea spermatozozilor, probabil din cauza lipsei ejaculărilor, a infecției sau a temperaturii crescute a testiculelor, calitatea fluidului seminal tinde să se amelioreze după ejaculări repetate folosind un vibrator sau un electroejaculator sau un dispozitiv-implant de stimulare a plexului hipogastric. Posibilitatea de a deveni tată a fost ameliorată prin tehnici de concepție asistată, incluzând ameliorarea lichidului seminal, înseminarea intrauterină și fertilizarea "in vitro".

La femei fertilitatea rămâne normală, dar în leziunile superioare, deasupra nivelului T<sub>10</sub>, travaliul poate fi nedureros și poate fi necesară aplicarea forcepsului.

În cazurile cu leziuni înalte există un risc de disreflexie autonomă atât pentru ejaculare, cât și pentru travaliu.

## Cazurile nontraumatice de leziuni medulare

### Infecții vertebrale

### Osteomielita vertebrală

În această afecțiune medulară relativ rară, debutul este adesea insidios, cu febră moderată, stare proastă, scădere ponderală, durere vertebrală. Modificările radiologice, cu leziuni ale platoului vertebral, apoi cu distrucții vertebrale, apar uneori



numai după 1-2 luni de la debutul infecției. Astfel, diagnosticul este adesea tardiv.

Osteomielita vertebrală este mai frecventă la bărbați și la pacienții cu diabet zaharat și artrită reumatoidă. În aceste cazuri sau la vârstnici, ca și la infecțiile cu nivel mai înalt, riscul apariției paraliziei este mai mare. În ultimii ani, s-a remarcat o asociere crescândă a consumului de droguri cu această afecțiune.

Cel mai frecvent, sursa de infecții este la nivelul tractului urinar sau respirator, ca și de la infecțiile țesuturilor moi. Cel mai frecvent agent patogen este *Staphylococcus aureus*.

Pentru identificarea germenului se practică biopsie sau puncție cu ac, după care se administrează antibioterapie parenterală prelungită, timp de 6-8 săptămâni. Uneori este necesară decompresia chirurgicală.

### Tuberculoza coloanei vertebrale

Această afecțiune, "paraplegia lui Pott", constituie încă o cauză frecventă de paralizie de origine medulară în multe zone ale lumii, deși în Occident ea a devenit rară, cu excepția populațiilor imigrante. Administrarea promptă a tuberculostaticeleor aduce adesea o ameliorare neurologică importantă, iar intervențiile chirurgicale de urgență, în scop de decompresie, se impun rareori.

### Alte cauze de paralizie medulară nontraumatică

Acestea sunt discutate în subcapitolul 3.9. Principiile generale de tratament sunt aceleași ca pentru traumatismele medulare, iar prognosticul depinde de patologia de bază.

### Concluzii

Acești pacienți necesită supraveghere medicală pentru toată viața, ca și sprijin și asistență din partea comunității. Deși leziunile lor au efecte fizice și emoționale dramatice, se pare că ei pot învăța să-și domine invaliditatea și un număr tot mai mare dintre ei reușesc să redevină independenți, să muncească, să aibă copii și să se reintegreze în societate.

### Bibliografie

- Bracken, M.B., et al. (1990). *A randomised, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury; results of the Second National Acute Cord Injury Study*. In: *New England Journal of Medicine*.
- Brindley, G.S., (1986). *Sexual and reproductive problems of paraplegic men*. In: *Oxford reviews of Reproductive Biology*, (ed. J.R. Clarke). Vol.8, pp. 214-22. Clarendon Press, Oxford.
- Brooks, M.E. and Ohry, A. (1992). *Conservative versus surgical treatment of the cervical and thoracolumbar spine in spinal trauma*. In: *Paraplegia* 30, 46-9.
- Brown, D.J. (1992). *Spinal cord injuries: the last decade and the next*. In: *Paraplegia* 30, 77-82.
- Carvell, J and Grundy, D (1989). *Patients with spinal injuries. Early transfer to a specialist centre is vital*. In: *British Medical Journal*, 299, 1353-4.
- Donovan, W.H., Carter, R.E., Bedbrook, G.M., Young, J. S., and Griffiths E.R. (1984). *Incidence of medical complication in spinal cord injury: patients in specialised centres compared with non-specialised centres*. In: *Paraplegia* 22, 282-90.

- Ducker, T.B. and Zeidman, S.M. (1994). *Spinal cord injury. Role of steroid imaging*. In: *Spine*, 19, 2281-7.
- Eismont, F.J., Bohlman, H.H., Soni, P.L. Goldberg, V.M., and Freechafer, A.A (1983). *Pyogenic and fungal vertebral osteomyelitis with paralysis*. In: *Journal of Bone and Joint Surgery* 65A, 19-29.
- Gardner, B., Theocleous, F., Watt, J., and Krishan, K. (1985). *Ventilation or dignified death for patients with high tetraplegia*. In: *British Medical Journal*. 291, 1620-2.
- Geisler, F.H., Dorsey, F.C., and Coleman, W.P. (1991). *Recovery of motor function after spinal-cord injury - a randomised, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside*. In: *New England Journal of Medicine*, 324, 1829-38.
- Geisler, W.O., Jousse, A. T., Wynne-Jones, M., and Breithaupt, D. (1983). *Survival in traumatic spinal cord injury*. In: *Paraplegia*. 21, 364-73.
- Grundy, D. and Swain, A. (1993). *ABC of spinal cord injury. (2nd edn)*. In: *British Medical Journal*, London. (A concise account of the acute treatment and long-term rehabilitation of the spinal cord injured patient).
- Guttmann, L. (1976). *Spinal cord injuries, comprehensive management and research, (2nd edn)*. In: *Blackwell Scientific Publications*, Oxford. (A classic text, with fascinating detail of the history and evolution of spinal cord injury management.)
- Linsenmeyer, T.A., and Perkash, I. (1991). *Fertility in men with spinal cord injury*. In: *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 72, 747-54.
- Manse, J.K., and Norman, J.R. (1990). *Respiratory complications and management of spinal cord injury*. In: *Chest* 97, 1446-52.
- Ravichandran, G. and Soler J.R. (1992). *Missed injuries of the spinal cord*. In: *British Medical Journal* 284, 953-6.
- Rosier, A.B., Foo, D., Shillito, J., and Dyro, F.M. (1985). *Posttraumatic cervical syringomyelia*. In: *Brain*. 108, 439-61.
- Whiteneck, G., Adler, C., Carter, R.E., Mammertse, D.P., Menley, S., Monter, R., Wagner, K.A., and Wilmot C. (ed) (1989). *The management high quadriplegia*. Demos, New York. (Describes all aspects of management of high-lesion patients.).
- Whiteneck, G.G., et. al., (1992) *Mortality, morbidity and psychosocial outcomes of persons spinal cord injured more than twenty years ago*. In: *Paraplegia*. 30, 617-30.
- Woodhouse, C.R.J., Malone, P.R., Cumming, J., and Relly, T.M. (1983). *The Mitrofanoff principle for continent urinary diversion*. In: *British Journal of Urology*, 63, 53-7.
- Wyndaele, J.J. (1992). *Neurourology in spinal cord injured patients*. In: *Paraplegia* 30, 50-3.

## 3.11. Suferințele rădăcinilor nervilor spinali

R.S. MAURICE-WILLIAMS

(Traducerea: Elena Constantinescu)

### Anatomie

La nivelul fiecărui segment medular iau naștere, de fiecare parte a acestuia, câte o rădăcină ventrală (motorie) și una dorsală (senzitivă). Acestea se unesc la nivelul găurii de conjugare și părăsesc canalul spinal sub forma unei rădăcini mixte, senzitivo-motorii. Cum măduva spinării se termină la marginea inferioară a vertebrei L<sub>1</sub>, rădăcinile spinale inferioare iau naștere din măduvă la niveluri mai înalte decât vertebrele corespunzătoare lor și urmează un traiect din ce în ce mai oblic și mai lung până să iasă prin găurile de conjugare respective. Dura mater spinală, ca și spațiul subarahnoidian spinal, se întind până la mijlocul canalului sacrat, iar mănunchiul de rădăcini situate în interiorul acestui



spațiu, împreună cu filum terminale, o bandă fibroasă care continuă capătul inferior al măduvei, formează cauda equina.

Există 8 perechi de rădăcini cervicale, 12 dorsale, 5 lombare, 5 sacrate și una coccigiană. Fiecare rădăcină conține fibre motorii și senzitive, care contribuie la închiderea unor arcuri reflexe osteotendinoase la anumite nivele (tabelul 3.13). Eferențele simpatică părăsesc măduva prin rădăcinile D<sub>1</sub>–L<sub>1</sub>, în timp ce eferențele parasimpatică caudale sunt incluse în rădăcinile S<sub>2</sub>–S<sub>4</sub>. Aria cutanată a cărei sensibilitate este asigurată de o singură rădăcină este denumită dermatom, iar țesuturile subiacente corespunzătoare alcătuiesc un sclerotom. Figura 3.29 arată harta dermatomelor. Prima rădăcină cervicală nu conține fibre ale sensibilității cutanate, astfel încât dermatomul C<sub>2</sub> este adiacent teritoriului cutanat al trigemenului. Suprapunerea parțială a dermatomului și variațiile anatomice individuale fac ca leziunea unei singure rădăcini să ducă la tulburări senzitive variabile, uneori nedetectabile clinic. Inervația motorie asigurată de diferitele rădăcini este înfățișată în tabelul 3.14. Și din punctul de vedere al inervației motorii există variații anatomice individuale, astfel încât localizarea exactă a leziunii radiculare după aspectul deficitului motor este uneori dificilă, în special pentru rădăcinile C<sub>5</sub>–C<sub>8</sub>.

Consecințele leziunii radiculare

Iritația sau compresiunea radiculară pot genera dureri și parestezii în teritoriul de distribuție al rădăcinii respective, ca și deficit motor și senzitiv și abolirea reflexelor osteotendinoase. Durerea radiculară este agravată în mod caracteristic de mișcările coloanei vertebrale și de orice acțiune care produce creșterea presiunii în spațiul subarahnoidian spinal, ca tusea sau strănutul. Durerea radiculară de la nivelul membrelor are adesea două componente: una surdă, profundă, prost delimitată, corespunzătoare probabil inervației senzitive osoase și musculare (sclerotomul) și alta ascuțită, superficială, mai bine delimitată la nivelul dermatomului.

La nivelul câtorva dintre rădăcini există și surse arteriale importante pentru rețeaua longitudinală a măduvei, în special pentru artera spinală anterioară; leziunile acestor rădăcini pot fi însoțite de ischemie medulară. Surse arteriale importante se află de obicei la nivelul uneia dintre rădăcinile cervicale inferioare și al uneia dintre rădăcinile de la joncțiunea dorsolombară (marea arteră Adamkiewicz).

Tabelul 3.13. Participarea rădăcinilor la reflexele osteotendinoase.

Reflexul	Rădăcinile
Bicipital	C <sub>5</sub> –C <sub>6</sub>
Supinator	C <sub>5</sub> –C <sub>6</sub>
Tricipital	C <sub>6</sub> –C <sub>7</sub>
Flexor al degetelor	C <sub>7</sub> –C <sub>8</sub>
Rotulian	L <sub>2</sub> –L <sub>4</sub>
Achilean	S <sub>1</sub> –S <sub>2</sub>

Cauzele leziunilor radiculare

Afecțiuni degenerative ale coloanei vertebrale

Acestea constituie cea mai frecventă cauză a leziunilor radiculare, de obicei la nivelul rădăcinilor lombare sau cervicale inferioare. Ele sunt prezentate în continuare.

Tumori

Tumorele spinale extradurale, cum sunt carcinoamele metastatice sau limfoamele, localizate fie la nivelul osului vertebral, fie în țesutul fibroadipos din spațiul epidural, produc adesea compresie și durere radiculară. Dintre tumorele spinale intradurale, durerea radiculară apare cel mai frecvent în cazul unui neurofibrom, având originea la nivelul rădăcinii dorsale. Carcinomul de vârf pulmonar poate interesa prima rădăcină dorsală, ducând la dureri și parestezii pe marginea internă a brațului, scădere de forță la nivelul mușchilor mici ai mâinii și sindrom Horner. Acest tablou clinic este sindromul Pancoast. Tumorele pelvine sau retroperitoneale pot afecta rădăcinile după ieșirea acestora din canalul spinal.

Tabelul 3.14. Inervația motorie radiculară

C <sub>1</sub> –C <sub>4</sub>	Mușchii gâtului (cu excepția sternocleidomastoidianului și a trapezului ce primesc inervație din nervul spinal accesoriu) Mușchii vertebrali longitudinali Diafragmul (C <sub>3</sub> – C <sub>5</sub> , în principal C <sub>4</sub> )
C <sub>5</sub>	Abducția brațului
C <sub>6</sub>	Flexorii cotului
C <sub>7</sub>	Extensorii cotului Extensorii și flexorii pumnului
C <sub>8</sub>	Extensorii și flexorii degetelor
D <sub>1</sub>	Mușchii mici ai mâinii
D <sub>2</sub> –D <sub>12</sub>	Mușchii trunchiului
L <sub>1</sub>	Flexorii coapsei
L <sub>2</sub>	Flexorii coapsei Abductorii coapsei Extensorii genunchiului
L <sub>3</sub>	Extensorii genunchiului Flexorii coapsei
L <sub>4</sub>	Extensorii genunchiului Flexorii dorsali ai piciorului Flexorii genunchiului Extensorii coapsei
L <sub>5</sub>	Flexorii dorsali ai piciorului Flexorii dorsali ai halucelui Extensorii coapsei Flexorii genunchiului
S <sub>1</sub>	Flexorii plantari ai piciorului Extensorii coapsei Flexorii genunchiului

Traumatisme

Rareori rănila prin împușcare sau înjunghiere pot duce la leziuni radiculare. Mișcările violente în sus sau în jos ale centurii scapulohumerale sau ale trunchiului pot leza rădăcinile care contribuie la formarea porțiunii superioare sau a celei inferioare a plexului brahial. Paralizia Erb-Duchenne, prin smulgerea rădăcinilor C<sub>5</sub>–C<sub>6</sub>, se poate produce printr-o mișcare forțată în jos la nivelul umărului, de exemplu în traumatisme obstetricale sau într-un accident rutier în care o persoană este proiectată de pe motocicletă și cade pe unul din umeri. Paralizia Klumpke, prin smulgerea rădăcinilor C<sub>8</sub>–T<sub>1</sub> poate urma unei căderi în care umărul este proiectat violent în sus.



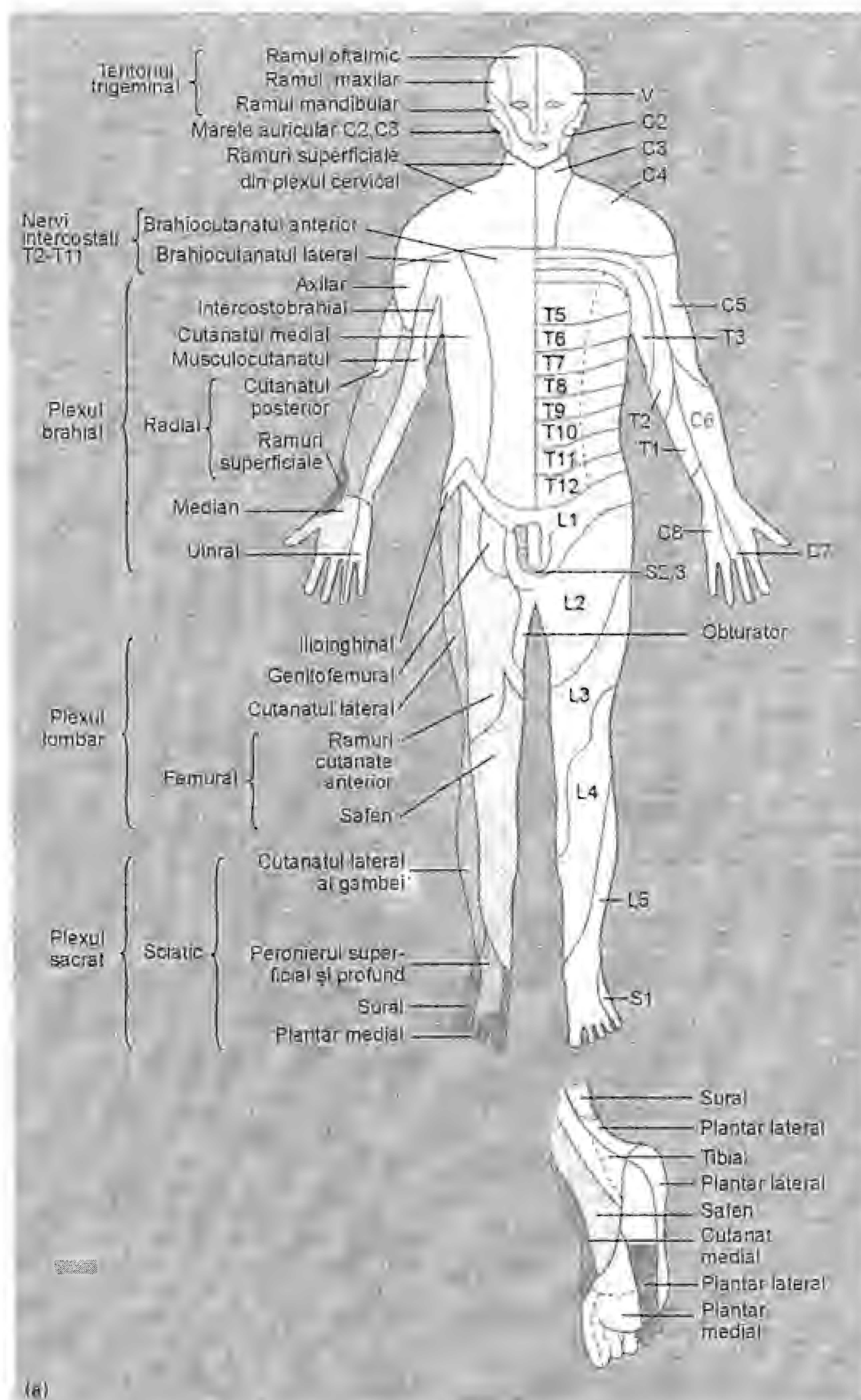
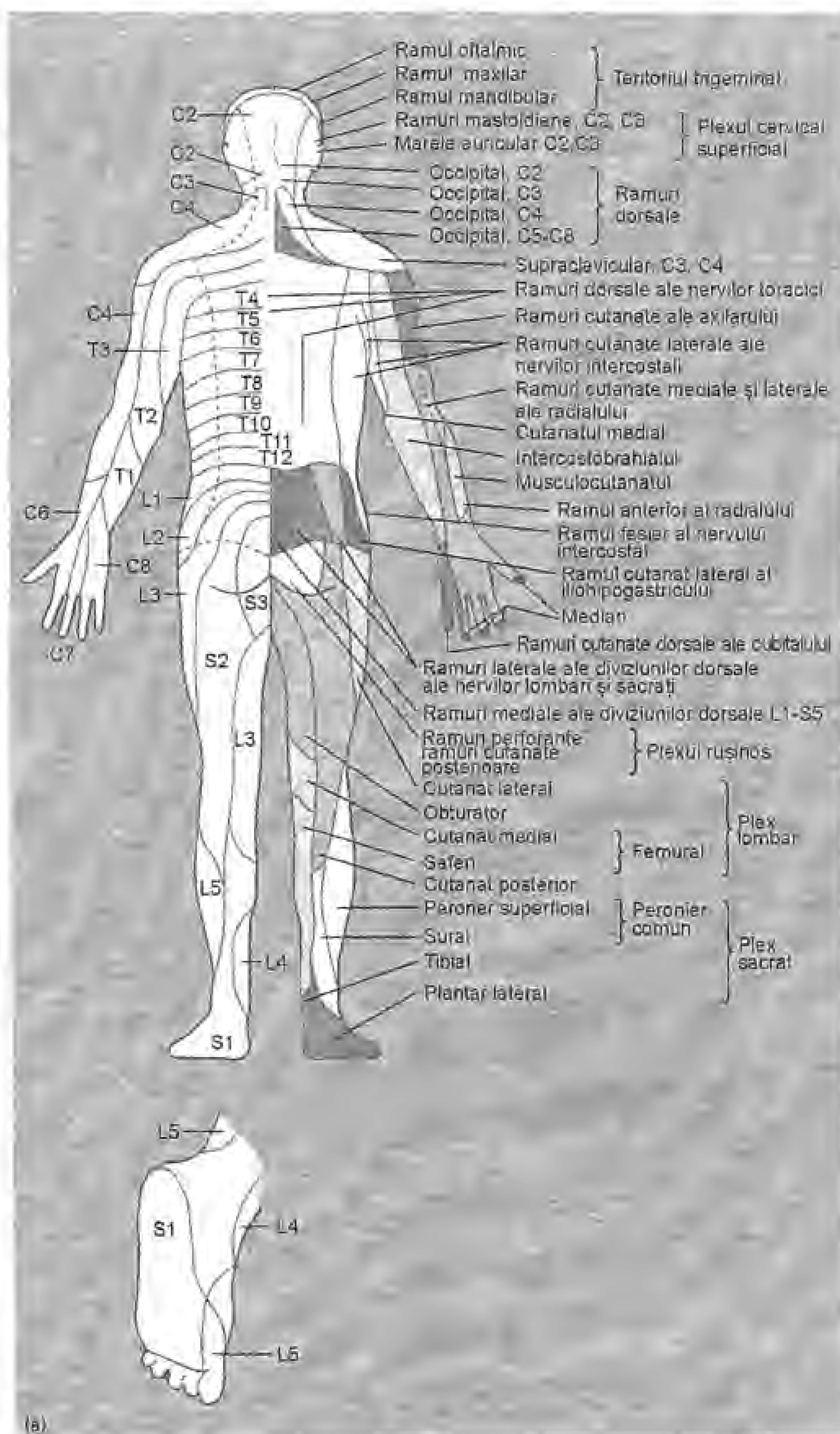


Fig. 3.29. Ariile cutanate de distribuție a segmentelor spinale și a nervilor periferici. a - Aspectul anterior.





**Fig. 3.29.** (continuare). *b* - Aspect posterior. (Reproduse după Bannister R. (1992), *Brain's Clinical Neurology*, Oxford University Press, cu permisiunea autorului).



## Sindromul de coastă cervicală

Rădăcinile C<sub>8</sub> și D<sub>1</sub> își urmează traiectul de-a lungul primei coaste, împreună cu artera subclavie. Toate aceste structuri pot fi comprimate la acest nivel de prezența unei coaste cervicale sau a unei benzi fibroase congenitale între vârful unei apofize transverse hiperdezvoltate la nivel C<sub>7</sub> și prima coastă. Semnele radiculare se asociază în aceste cazuri cu semne de insuficiență circulatorie la nivelul mâinii, datorită compresiei arterei subclavii, sub forma unor fenomene de tip Raynaud sau a unor leziuni multiple prin embolii de la nivelul unei tromboze apărute la locul compresiei arteriale. Sindromul de coastă cervicală propriu-zis este rar. În trecut el era probabil supradiagnosticat, fiind confundat cu leziunile radiculare prin protruzii discale.

## Amiotrofia nevralgică

Este considerată ca o afecțiune inflamatorie a rădăcinilor C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> și uneori C<sub>7</sub>. Poate apărea izolat sau consecutiv unei boli infecțioase sau unei injecții în scop de imunizare la nivelul deltoidului. În timp de câteva zile, durerea din jurul umărului este urmată de slăbiciune musculară apoi și de atrofie a mușchilor inervați de rădăcinile respective. În cele mai multe cazuri se produce vindecarea spontană după câteva luni. Ca și sindromul de coastă cervicală, și această condiție era frecvent confundată cu compresiile realizate prin protruzii discale.

## Arahnoiditele

Fibroza progresivă a membranei arahnoidice este o afecțiune rară, ce poate afecta rădăcinile nervoase, mai ales la nivelul cozii de cal. În cele mai multe cazuri se poate identifica în mod clar în anamneză o injurie la nivelul arahnoidice, cum ar fi infecțiile, radioterapia, traumatismele, intervențiile chirurgicale. Efectele iritante ale mediilor de contrast liposolubile folosite până nu demult pentru mielografie au fost răspunzătoare de multe asemenea cazuri, mai ales dacă puncția lombară în scop mielografic fusese laborioasă și însoțită de sângerare în spațiul subarahnoidian.

## Zona zoster

Procesul inflamator din zona zoster este localizat inițial la nivelul rădăcinii posterioare și primele simptome sunt durerea și hiperestezia cutanată în dermatomul respectiv, urmată după câteva zile de erupția cutanată caracteristică. Extinderea infecției spre cornul anterior medular poate produce deficit motor la nivelul segmentelor corespunzătoare.

## Afecțiunile degenerative ale coloanei vertebrale

### Patogenie

Aceste afecțiuni sunt cauza principală de leziune radiculară. Termenul de "afecțiuni" este oarecum inadecvat, deoarece înspre vârsta de 60 ani marea majoritate a populației prezintă modificări radiologice de tip degenerativ la nivelul coloanei. Acestea nu sunt neapărat simptomatice și fac parte probabil din procesul normal de îmbătrânire, care apare, cu viteză variabilă, la fiecare individ.

Modificarea patologică de bază este degenerarea discului intervertebral. Această structură are rol de pivot și tampon între corpurile vertebrale. Discurile permit mișcarea relativă a vertebrelor, amortizând efectul forțelor cu acțiune longitudinală. Discurile sunt mai groase în zonele mai mobile ale coloanei, adică în regiunile cervicală și lombară. Discurile de la aceste niveluri sunt supuse celui mai mare stres și sunt, de aceea, mai susceptibile de a suferi modificări degenerative, adesea asimptomatice.

La adultul tânăr, nucleul discului intervertebral este o structură fermă, bine hidratată, care ține la distanță cele două corpuri vertebrale adiacente. Degenerarea începe să apară în a doua decadă de viață și constă într-o deshidratare progresivă cu colaps a acestui nucleu, care începe să se fisureze și să se fragmenteze. La o vârstă mai avansată, procesul de fibroză poate duce la anchiloza fibroasă între corpii vertebrali adiacenți. Degenerarea discală este un proces normal, consecință inevitabilă a acțiunii forțelor de "forfecare" la nivel vertebral și nu este neapărat corelată cu eforturi fizice mari (profesionale).

Colapsul spațiului discal duce la câteva fenomene secundare. Inelul discal este proeminent în afară, împingând periostul corpilor vertebrali și ducând la depunerea marginală de calciu, cu formarea osteofitelor. Îngustarea spațiilor intervertebrale duce și la malpoziționarea fațetelor articulațiilor poaterioare care suferă și ele modificări hipertrofice, osteoartrite. Prin apropierea corpilor vertebrali, ligamentul longitudinal posterior și ligamentele galbene formează acum bucle în interiorul canalului spinal. În sfârșit, îngustarea discurilor și dezalinieră articulațiilor interapofizare permit diferite grade de subluxație vertebrală anterioară sau posterioară. Aceasta se produce mai ales la nivel L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub>, unde axurile articulațiilor interapofizare permit apariția unui spondilolistezis anterior.

Toate modificările descrise anterior, creșterea osteofitelor, edemul articulațiilor interapofizare, pliurile ligamentare, pot proemina în canalul spinal sau în găurile intervertebrale, realizând compresie medulară sau radiculară. Toate aceste modificări degenerative cronice sunt cunoscute sub numele de spondiloză vertebrală. Spondiloza cervicală este mai accentuată la nivelurile C<sub>4</sub>/C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>/C<sub>6</sub> și C<sub>6</sub>/C<sub>7</sub>. Ea se poate asocia cu mielopatii (a se vedea mai jos) sau cu compresie radiculară. Aceasta din urmă se produce la nivelul găurilor intervertebrale, care pot fi îngustate anterior de către osteofitele dezvoltate lateral la nivelul discurilor sau la nivelul articulațiilor uncovertebrale, și posterior de către procesele hipertrofice ale articulațiilor interapofizare. Spondiloza lombară poate conduce la stenoza canalului lombar și compresia cozii de cal, sau la compresia unor rădăcini la nivelul recesurilor canalului spinal, înainte de pătrunderea lor în găurile intervertebrale. Aceste stenoze ale recesurilor laterale sunt realizate anterior de protruzia discală și posterior de către articulațiile interapofizare și buclele ligamentare.

### Protruziile discale

Pe lângă compresia radiculară sau medulară cronică, insidioasă, protruzia unui disc intervertebral poate realiza și tabloul unei compresiuni cu instalare mai rapidă. Protruzia discală constă în dislocarea posterioară acută sau subacută a unei porțiuni discale. Poate lua forma unei proeminențe de material discal cu păstrarea inelului fibros intact, sau poate duce la fisurarea inelului fibros, permițând hernierea în canalul spinal a unui fragment din nucleu; acestei din urmă situații i se aplică termenul de "sechestrare discală". Protruzia discală se poate produce în orice



direcție, dar numai protruzia posterioară este simptomatică, fie prin compresia radiculară sau medulară, fie numai prin tensionarea ligamentului longitudinal posterior bogat inervat, sau chiar a inelului fibros. Ligamentul longitudinal posterior întărește porțiunea mediană (centrală) a inelului fibros posterior, astfel că protruzia discală este deviată posterolateral. Protruziile discale se produc adeseori după un efort brutal sau prea mare, dar au la bază degenerarea și fisurarea anterioară a discului, dezvoltate de-a lungul timpului, ca urmare a forțelor de forfecare ce acționează la nivelul coloanei.

### Protruzii discale cervicale

Acestea apar cel mai frecvent la nivelurile C<sub>4</sub>/C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>/C<sub>6</sub> și C<sub>6</sub>/C<sub>7</sub> realizând compresia rădăcinilor C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> și respectiv C<sub>7</sub>. Protruzia simptomatică se produce cel mai adesea între 25 și 50 ani. Simptomele apar în cursul câtorva zile, spontan sau după un efort fizic mai neobișnuit. Primul simptom constă în durere însoțită de rigiditate cervicală, iradiată de obicei la nivelul umărului sau brațului (unilateral), fără o delimitare clară. Aceasta poate fi durerea referită rezultată din tensionarea inelului fibros. Când se produce compresia radiculară, apare o durere mai bine definită, severă, lancinantă în teritoriul respectiv. Pe măsură ce compresia radiculară se agravează, pot apărea parestezii și amorțeală în dermatomul respectiv, cu reducerea sau abolirea reflexelor osteotendinoase. Deficitul motor evident apare mai rar și indică o leziune radiculară foarte severă. Limitarea antalgică a unor mișcări la nivelul coloanei cervicale este o constatare aproape invariabilă.

Principalele diagnostice diferențiale sunt paralizii de nerv median sau ulnar, leziunile prin hiper rotație ale articulației umărului și afectarea porțiunii inferioare a plexului brahial prin cancerul de vârf pulmonar (sindromul Pancoast). Paralizii de nervi periferici nu sunt însoțite de dureri la nivel cervical sau la nivelul proximal al brațului și ele pot fi confirmate prin studiul vitezelor de conducere. Leziunile capsulei articulației umărului produc limitarea mișcărilor pasive la acest nivel. Carcinomul apical pulmonar produce un sindrom Horner prin întreruperea eferențelor simplice conținute în rădăcina D<sub>1</sub>. Mulți dintre pacienții diagnosticați în trecut cu amiotrofie nevralgică sau compresie de plex brahial inferior prin coastă sau bandă fibroasă cervicală pot avea de fapt compresii radiculare datorită unor protruzii discale.

În marea majoritate a cazurilor, simptomele retrocedează în câteva săptămâni sub tratament conservator – purtarea unui colar, la nevoie repaus la pat și analgetice. Recurențele sunt mult mai rare decât în cazul protruziilor lombare. Tratamentul chirurgical este rezervat celor câtorva pacienți cu durere severă, invalidantă, persistentă sau recurentă sau cu compresie radiculară severă, ducând la tulburări senzitive sau motorii importante din punct de vedere funcțional. Progresele recente ale tehnicilor imagistice au produs unele modificări în ordinea investigațiilor preferate de clinicieni. Totuși, mielografia CT rămâne cea mai valoroasă investigație. Ea exclude o altă patologie cauzatoare de compresie radiculară, cum ar fi o tumoră, și oferă, pe secțiunile axiale, maximum de informații privind gradul de compresie radiculară, precizând, de exemplu, dacă aceasta este realizată prin țesut moale discal sau printr-un fragment osos. Când patologia este foarte accentuată, RMN sau uneori CT simplu pot fi suficiente ca explorare preoperatorie. Decompresia radiculară chirurgicală poate fi practică prin abordare posterioară (fațectomie sau foraminotomie) sau prin abordare anterioară. În ultimul procedeu, se realizează incizia ligamentului longitudinal anterior, permițând deschiderea spațiului discal și excizia directă a fragmentului

migrat înspre rădăcină sau măduvă. În general, rezultatele chirurgicale sunt foarte bune.

O protruzie discală cervicală mediană poate duce la o compresie medulară acută sau subacută. Sunt afectați mai ales adulții tineri și debutul este frecvent posttraumatic. Este indicată decompresia chirurgicală de urgență, prin abordare anterioară. Abordarea posterioară, prin laminectomie, este de obicei mai hazardată, necesitând mobilizarea măduvei prin tracțiune asupra acesteia.

### Protruzii discale dorsale

Protruziile discale dorsale sunt extrem de rare, deoarece coloana dorsală este relativ imobilă și fixată de cutia toracică. Compresiile radiculare sunt rar întâlnite. În majoritatea cazurilor, protruziile discale duc la compresie medulară. Aceasta se poate instala insidios. Materialul herniat este adesea dur, calcificat și poate eroda în mod gradat prin dura mater anterioară, ajungând să proemine înspre interiorul măduvei. Tratamentul chirurgical este dificil și grevat de riscuri, existând posibilitatea unei agravări neurologice catastrofale după intervenție, mai ales dacă aceasta se face prin abord posterior, cu laminectomie. Se preferă accesul lateral sau anterior la materialul herniat, care nu necesită tracțiune asupra măduvei – de exemplu prin costotransversectomie sau pe cale transtoracică.

### Protruzii discale lombare

Majoritatea protruziile discale simptomatice sunt cele lombare și 90% dintre acestea se produc la două niveluri inferioare, L<sub>4</sub>/L<sub>5</sub> și L<sub>5</sub>/S<sub>1</sub>. Herniile de disc lombare răspund de multe dintre durerile lombare acute și sciatalgii, probabil de majoritatea acestora, deși numai o parte din cazuri ajung să fie confirmate prin mielografie sau chirurgical. Manifestările caracteristice ale herniei de disc lombare sunt atacuri recurente de dureri lombare cu iradiere în unul sau ambele membre inferioare. Incidența maximă este între 25 și 50 ani. Recurențele apar adesea după efort fizic, dar frecvența bolii nu este mai mare la cei cu efort fizic profesional mare, față de cei cu ocupații sedentare. Durerea apare brusc și contractura antalgică a mușchilor erectori spinali poate duce la imobilizarea totală ("anchiloză") a coloanei lombare, atunci când durerea este severă. La început, puseele constau în dureri lombare cu iradiere în regiunea sacroiliacă și fesieră. Aceste simptome sunt atribuite distensiei inelului fibros posterior și a ligamentului longitudinal posterior, bogat inervate senzitiv. La mulți pacienți, afecțiunea nu depășește acest stadiu, dar la alții se poate produce compresie radiculară. Când se ajunge aici, durerea lombară scade în intensitate, fiind înlocuită cu o durere severă localizată cu precizie în teritoriul radicular respectiv și agravată de tuse sau efort. O hernie L<sub>4</sub>/L<sub>5</sub> comprimă rădăcina L<sub>5</sub> în drumul spre gaura de conjugare, ducând la dureri pe fața laterală a gambei iradiate pe fața dorsală a piciorului, unde poate să apară amorțeală; o hernie L<sub>5</sub>/S<sub>1</sub> comprimă rădăcina S<sub>1</sub>, ducând la durere iradiată posterior la nivelul gambei și la plantă, eventual asociată cu tulburări senzitive pe marginea laterală a piciorului.

Examenul clinic evidențiază semne de compresie radiculară. În cazul afectării unuia dintre ultimele 3 discuri lombare, deci al rădăcinilor L<sub>4</sub>/S<sub>1</sub>, există o limitare a elongației radiculare la manevra de ridicare a membrului inferior extins (proba Lasegue). Compresia rădăcinilor L<sub>1</sub>-L<sub>3</sub> iradiază anterior de articulația șoldului și duce la o probă de elongație femurală pozitivă. Modificările neurologice depind de rădăcina afectată și de gradul



compresiei acesteia. Compresia rădăcinii L<sub>5</sub> duce la scăderea forței de flexie dorsală și eversiune a piciorului, tulburări de sensibilitate pe fața dorsală a piciorului și pe fața laterală a gambei, fără modificare a reflexelor osteotendinoase. Compresia rădăcinii S<sub>1</sub> duce la tulburări de sensibilitate pe marginea laterală a piciorului și la nivelul degetului mic, scăderea forței de flexie plantară și diminuarea sau abolirea reflexului achilean.

La majoritatea pacienților, durerea retrocedează după 2-3 săptămâni de repaus la pat. Tratamentul chirurgical este indicat numai la cei cu durere prelungită sau recurentă, cu compresie radiculară importantă funcțional sau atunci când deficitul motor este marcat, în special în cazul herniilor L<sub>4</sub>/L<sub>5</sub> cu scădere mare de forță a flexiei dorsale a piciorului. Singura indicație chirurgicală absolută o constituie hernia mediană care produce compresia cozii de cal (a se vedea mai jos). Pacienții cu semne clare de compresie radiculară beneficiază de tratamentul chirurgical. Cei care au durerea ca simptom dominant se ameliorează mult mai puțin după intervenție.

Se vor efectua radiografii simple ale coloanei lombare și pelvisului pentru a elimina posibilitatea unei tumori sau a unei leziuni inflamatorii cu distrucție osoasă; dar acestea nu au valoare prea mare pentru localizarea herniei. În viața adultă, majoritatea indivizilor prezintă modificări radiologice degenerative pe radiografia simplă de coloană. Îngustarea spațiului intervertebral este adesea constatată, dar ea nu se corelează destul de bine cu o hernie semnificativă clinic. În prezent, investigațiile radiologice care oferă informația maximă asupra acestor afecțiuni sunt RMN și mielografia CT (mieloCT) – adică efectuarea mielografiei cu scanare CT imediată, înainte de dispariția substanței de contrast. Mielografia CT este deosebit de utilă la pacienții deja operați sau la cei care nu prezintă modificări patologice prea evidente. Dezavantajul acestei metode este că nu se poate efectua în ambulator, din cauza cefalei postpunționale care apare la circa 20% dintre pacienți, uneori severă și care poate dura câteva zile. În general, aceasta apare la pacienții cu mielografie negativă, în special în cazurile cu o componentă nevrotică a simptomatologiei. Adesea, pacienții dar și medicii sunt îngrijorați de posibilele efecte secundare ale injectării substanței de contrast. Până prin anii 1970, când se folosea o substanță liposolubilă, Pantopaque (Myodil) sau Lipiodol, aceste temeri aveau o bază reală, căci reacția inflamatorie la nivelul meningelor nu era tocmai rară și la câțiva dintre pacienți apărea, cu timpul, o arahnoidită severă. În prezent se folosesc substanțe de contrast hidrosolubile, la care această complicație nu apare.

Intervenția chirurgicală presupune accesul la rădăcina afectată dinspre posterior, prin laminectomie sau printr-o excizie mai limitată a ligamentului galben și a osului adiacent ("fenestrarea") de o parte. Efectuarea unei laminectomii complete este recomandabilă atunci când canalul spinal este îngust la nivelul protruziei discale, sau atunci când există hernie de disc mare, centrală, în special când aceasta produce compresia cozii de cal. Adesea se constată agravarea compresiei radiculare în cazul în care unghiul lateral (recesul lateral) al canalului spinal este mai puțin adânc. În aceste cazuri, este foarte important să se asigure o bună eliberare a rădăcinilor, în special posterior, chiar dacă aceasta implică excizia porțiunii mediale a articulației interapofizare. După ce s-a obținut o expunere completă a rădăcinii, aceasta este tracționată spre a permite îndepărtarea oricărui material discal ajuns în vecinătate. Prin punctul de fisură al inelului fibros se poate introduce un instrument cu care se curăță orice rest de material discal degenerat, care ar putea hernia ulterior. Rezultatele tratamentului chirurgical depind de selecția cazurilor, dar, oricum, în circa 80% dintre cazuri, pacientul își poate relua viața normală,

cu foarte mică limitare funcțională. Rezultatele sunt mai puțin satisfăcătoare în cazul repetării actului chirurgical atunci când predomină durerea locală lombară și nu sciatică, sau pentru cazurile posttraumatice în care există un litigiu în privința circumstanțelor de producere a accidentului. Cândva, mulți dintre chirurghi (mai ales ortopezi) recomandau să se realizeze o fuziune vertebrală după îndepărtarea protruziei; acum, s-a renunțat, în general, la această practică.

## Leziunile cozii de cal

Compresia cozii de cal duce la scăderea bilaterală a forței și la tulburări de sensibilitate la nivelul membrelor inferioare, la pierderea controlului sfincterian și a potenței sexuale. Nivelul superior al tulburărilor motorii și senzitive depinde de nivelul compresiei, dar scăderea de forță este mai mare pentru mișcările gleznei, iar tulburările de sensibilitate sunt mai evidente la nivelul dermatoamelor sacrate, în "șa" (la nivelul feselor și al perineului). Reflexele achileene și anale sunt aproape abolite și, în funcție de nivelul compresiei, pot fi diminuate și reflexele rotuliene. Tulburările sfincteriene apărute sunt de tip neuron motor periferic cu anusul flasc și vezica atonă care pierde urina în continuu, picătură cu picătură.

Cauzele cele mai frecvente ale compresiei cozii de cal sunt hernia de disc lombară centrală, spondilolistezisul degenerativ (cel mai frecvent la nivelul L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub>) sau tumorile. O compresie moderată intermitentă realizată prin îngustarea (stenoza) degenerativă a canalului spinal lombar duce la sindromul de "claudicație a cozii de cal" (a se vedea mai jos). Compresia tumorală a cozii de cal este produsă cel mai frecvent de o tumoră malignă extradurală – de exemplu metastază sau limfom. Tumorile intradurale sunt mult mai rare, dar sunt importante deoarece frecvent sunt benigne, incluzând neurofibroame, meningioame și ependimoame. Ultimele se dezvoltă din celulele ependimare din filum terminale. Simptomele unei tumori benigne de coadă de cal debutează de obicei insidios și sunt prezente cu mult timp înainte de momentul diagnosticului. Caracteristică este durerea locală lombară sau radiculară mai mare în decubit și care se ameliorează când pacientul se ridică și merge. Această durere nocturnă are o relație inversă cu activitatea fizică în comparație cu hernia de disc.

Compresia cozii de cal prin hernie de disc lombară debutează adesea brusc. Debutul brutal reflectă, de obicei, desprinderea completă a unui fragment de nucleu pulpos, migrat printr-o fisură a inelului posterior în canalul spinal. Prezența unor pusee dureroase lombare sau sciatică, în anamneză, este un bun indiciu de diagnostic. În general, compresia cozii de cal este însoțită de dureri sciatică bilaterale violente, pe lângă deficitul senzitivo-motor de sub nivelul lezional. Intervenția chirurgicală este o mare urgență, ca să rămână șansele unei recuperări a tulburărilor neurologice.

## Claudicația cozii de cal și stenoza canalului lombar

În această afecțiune, simptomele de disfuncție a cozii de cal apar la mers sau ortostațiune prelungită și dispar la repaus. Cauza o constituie, aproape întotdeauna, o stenoză congenitală a canalului lombar care se agravează la vârstă medie prin dezvoltarea modificărilor degenerative. Proeminența unor discuri, plicaturarea ligamentului galben și hipertrofia articulațiilor interapofizare îngustează și mai mult acest canal, astfel încât structurile nervoase



conținute în interiorul lui suferă o compresie ușoară sau moderată cu evoluție cronică. Stenoza se poate realiza la nivelul unuia sau mai multor segmente ale coloanei lombare. În cazul unui singur segment, cel mai frecvent afectat este nivelul L<sub>4</sub>/L<sub>5</sub>, căci acesta este și în mod normal segmentul cel mai îngust al canalului lombar și cel mai predispus la spondilolistezis datorită modificărilor degenerative ale articulațiilor interapofizare.

În general, simptomele sunt absente în repaus și apar numai la mers sau în ortostațiune prelungită. La mers, se produce o frecare a rădăcinilor nervoase de pereții canalului lombar îngust, iar în ortostațiune se realizează extensia coloanei lombare care are tot un efect de îngustare a canalului lombar. Irritația cozii de cal duce la dureri care iradiază de la nivelul coloanei lombare, spre fese și pe fața posterioară a membrilor inferioare până la nivelul picioarelor. Adesea este însoțită de paretezii și tulburări de sensibilitate, care se extind la nivelul dermatomelor sacrate dacă pacientul merge sau stă în picioare în continuare. Diagnosticul diferențial cu o claudicație vasculară poate fi dificil. Ambele afecțiuni apar la vârstă medie sau avansată și ele pot coexista la aceeași persoană. Caracteristicile sugestive pentru o claudicație de *cauda equina* sunt iradierea progresivă a durerii, asocierea cu paretezii și faptul că simptomele dispar la repaus în 5–10 min, pe când cele ale claudicației vasculare necesită o perioadă mult mai lungă pentru a se remite. Uneori simptomele dispar mai rapid dacă pacientul adoptă o poziție cu flectarea coloanei lombare – stând ghemuit pe călcâie sau aplecat înainte în fotoliu; aceasta deoarece flexia tinde să lărgască canalul lombar.

În repaus, semnele fizice sunt sărace. Probele de elongație sciatică sau femurală sunt negative și uneori singurul deficit neurologic este absența reflexului achilean. Dacă, însă, pacientul este supus unei probe de efort până la apariția simptomelor, apar semne neurologice mai bogate și proba de elongație devine pozitivă. Singurul tratament este chirurgical, el fiind recomandat în cazurile în care simptomele sunt invalidante. Laminectomia completă cu decompresie posterioară largă a structurilor nervoase duce la dispariția simptomelor în marea majoritate a cazurilor.

Uneori există o stenoza focală, la un singur nivel vertebral, de obicei la L<sub>4</sub>/L<sub>5</sub> printr-o protruzie discală cronică. Aceasta poate fi suficientă și singură pentru a produce claudicație a cozii de cal. În aceste cazuri se poate face numai îndepărtarea materialului protruzionat. Mai recent, unii neurochirurghi au tratat această afecțiune prin fenestrări bilaterale la niveluri multiple, cu păstrarea apofizelor spinoase și a ligamentelor interspinoase. Totuși, această procedură, mai puțin “invazivă”, este puțin probabil să aducă aceeași ameliorare simptomatică, la fel cu o laminectomie completă.

## Mielopatia cervicală spondilozică

La unele persoane vârstnice există o afecțiune a măduvei cervicale asociată cu modificările de spondiloză cervicală. Aceste modificări spondilozice includ protruzii discale cronice cu formare de osteofite posterioare, plicaturarea ligamentului galben, hipertrofia articulațiilor interapofizare și mici alunecări anterioare sau posterioare ale vertebrelor adiacente. Toate aceste modificări pot să proemine în interiorul canalului spinal cervical și se poate presupune în mod firesc că mielopatia asociată este produsă prin compresia medulară cronică, în special la pacienții care au și un canal cervical mai îngust, pe lângă modificările spondilozice. Totuși, în cursul intervențiilor chirurgicale, s-a constatat că gradul compresiei medulare era relativ mic, în comparație cu amploarea fenomenelor neurologice și decompresia chirurgicală nu aduce o

ameliorare neurologică prea mare. Situația aceasta este opusă celei din compresiile medulare realizate prin tumori cu evoluție îndelungată, în care compresia măduvei poate ajunge foarte marcată înainte să apară tuburări neurologice importante și în care îndepărtarea chirurgicală a compresiei duce în general la o ameliorare neurologică spectaculoasă. Această deosebire frapantă a sugerat că mielopatia spondilozică este mai mult decât o simplă compresie. Printre celelalte mecanisme implicate ar fi și compresia arterelor radiculare ce contribuie la alcătuirea sistemului arterei spinale anterioare, ca și stresul de tracțiune sau frecare apărut datorită limitărilor mișcărilor în sus sau în jos ale măduvei la mișcarea gâtului.

Nici una dintre aceste explicații nu este pe deplin satisfăcătoare și este posibil ca în multe dintre cazuri asocierea mielopatiei cu spondiloza să fie o pură coincidență. S-a admis de mai multă vreme că există un grup de pacienți de vârstă medie sau avansată cu disfuncție a măduvei cervicale de cauza obscură. Inevitabil, multe dintre acestea prezintă spondiloză cervicală, care este frecventă la aceste grupe de vârstă.

Trebuie însă separate două afecțiuni înrudite cu cea descrisă mai sus, în care relația dintre modificările degenerative ale coloanei vertebrale și leziunea medulară este indubitabilă. Una este compresia acută a măduvei cervicale printr-o hernie de disc (cu material moale, în acest caz). Aici, compresia directă a măduvei este mecanismul indiscutabil al tulburărilor și îndepărtarea chirurgicală a herniei discale poate aduce o ameliorare neurologică mulțumitoare. Cealaltă situație este a unei leziuni focale medulare produse printr-o combinație de modificări spondilozice cu o leziune prin hiperextensie. Extensia gâtului, care se produce la căderea cu impact facial sau în timpul intubării pentru anestezie duce la o îngustare a canalului cervical. Dacă acesta este deja îngustat prin spondiloză cervicală, hiperextensia bruscă poate duce la o contuzie medulară focală. O leziune prin hiperextensie aparent minoră produsă la un vârstnic cu spondiloză cervicală poate duce la o leziune medulară severă, în absența oricărei fracturi sau dislocații.

Evoluția naturală a mielopatiei cervicale spondilozice este variabilă. La câțiva dintre pacienți, evoluția este progresivă, spre invalidare severă în 2–3 ani, în timp ce la alții, progresia este lentă, insidioasă, uneori cu episoade de agravare bruscă. Cea mai frecventă modalitate evolutivă este o perioadă de progresie inițială de câteva luni, urmată de o fază de stabilizare care poate dura indefinit sau chiar poate fi urmată de o fază de ameliorare spontană. Evoluția naturală impredictibilă face ca evaluarea rezultatelor tratamentului să fie dificilă. Posibilitatea efectuării mielografiei-CT, la nivel cervical, arată că la mulți dintre pacienți leziunea compresivă este o combinație între punți osteofitice dure și protruzii de material moale. Acestea din urmă sunt probabil responsabile de cazurile care debutează brusc sau suferă agravări bruște.

Simptomele predominante sunt paretezii (furnicături) la nivelul mâinilor, însoțite de scăderea forței musculare la acest nivel și contractura și imobilitatea funcțională a membrilor inferioare. Tulburările sfinceriene sunt de obicei minore și controlul sfincterian rămâne păstrat chiar și în cazurile cele mai grave. Examenul fizic constată spasticitatea membrilor inferioare cu reflexe osteotendinoase exagerate și reflex cutanat plantar în extensie. Poate apărea o ușoară scădere de forță a flexiei coapsei și a flexiei dorsale a piciorului, dar tulburarea de mers este produsă îndeosebi de spasticitate (și nu de scăderea de forță). Tulburările senzitive obiective sunt și aici ușoare și se pot limita la o mică zonă cu paretezii și pierdere de sensibilitate la nivelul mâinii sau al degetelor. Reflexele osteotendinoase de la nivelul



membrele superioare sunt vii sub nivelul compresiei spondilozice și abolite la nivelul leziunii medulare, arcul reflex fiind întrerupt fie la nivelul măduvei, fie prin compresia unei rădăcini de către osteofite.

Primul tratament care va fi recomandat pacientului va fi purtarea unui colar. Nu este sigur că el poate influența evoluția bolii, dar cel puțin nu va face nici un rău. Din păcate, puțini pacienți suportă colarul destul de mult timp, sau destul de strâns pentru a limita într-adevăr mișcările gâtului. Unii chirurghi susțin că intervențiile chirurgicale precoce, în primele stadii ale bolii ar da cele mai bune rezultate; dar asta înseamnă să fie operați multi pacienți a căror evoluție naturală ar fi ea însăși ușoară și autolimitată. Cei mai mulți neurochirurghi rezervă tratamentul chirurgical pacienților care prezintă o progresie severă în ciuda purtării colarului. Chiar și la acești pacienți, tratamentul chirurgical trebuie considerat cu reținere. Agravarea neurologică postoperatorie nu este deloc rară și sunt puțini neurochirurghi care să nu fi avut și experiențe catastrofale. Există două procedee chirurgicale posibile. Atunci când leziunea medulară pare a se datora unei compresii spondilozice la niveluri multiple și dacă există indicii de stenoză de canal spinal, este necesară laminectomia pe mai multe segmente pentru decompresia măduvei. Mai înainte era o practică obișnuită deschiderea durei cu separarea ligamentelor dințate pentru a putea permite măduvei să se îndepărteze de osteofitele situate anterior. Acum, însă, puțini chirurghi mai procedează astfel. Dacă modificările spondilozice compresive se limitează la osteofite anterioare la unul sau două niveluri, este preferabilă decompresia anterioară. Mulți chirurghi asociază decompresiei fuziunea vertebrală la nivelurile respective (operația Cloward). În acest procedeu, se expune partea anterioară a coloanei vertebrale și se extrage un fragment cilindric din discul afectat și osul adiacent cu un dispozitiv special. Astfel se expune o zonă circulară a durei anterioare iar materialul discal și osteofitele pot fi îndepărtate sub control vizual direct. Apoi, spațiul este umplut cu o grefă osoasă în general prelevată din creastă iliacă. Mai recent, mulți neurochirurghi au abandonat procedeul extragerii cilindrului osos și a reumplerii lui, realizând direct fuziunea. Prin curățarea întregului material discal și apoi prin lărgirea spațiului intervertebral cu un instrument special, se poate obține, de asemenea, un spațiu suficient pentru excizia completă a osteofitelor de ambele părți ale discului și este decompresată astfel dura mater (decompresia anterioară). Această modalitate de abordare este mai simplă decât operația Cloward și pune mai puține probleme postoperatorii. Pacientul poate fi mobilizat

imediat fără a fi necesar colarul și poate fi, de obicei, externat după o zi, două de la operație. Există o mare varietate între rezultatele chirurgicale raportate, care ar putea fi efectul diferențelor în selecția pacienților. În general, rezultatele operațiilor anterioare sunt mai bune, în special dacă investigațiile preoperatorii au evidențiat o compresie realizată în mare parte prin țesut moale. Aceasta s-ar putea datora faptului că pacienții selectați pentru o operație anterioară au probabil cea mai bună corelație între nivelul modificărilor spondilozice și nivelul leziunii medulare. La aproximativ 25% dintre pacienți se ameliorează starea după intervenția chirurgicală, iar la alți 50% operația duce la stabilizarea bolii. La restul pacienților boala continuă să evolueze sau chiar apare o agravare postoperatorie. Rezultatele nesatisfăcătoare se pot datora unei decompresii insuficiente sau, alteori, prezenței unei alte afecțiuni medulare nelegate de modificările spondilozice.

## Bibliografie

- Fearnside, M.R. and Adams, C.B.T. (1978). *Tumours of the cauda equina*. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 42, 24-31.
- Jennett, W.B. (1956) *A study of 25 cases of compression of the cauda equina by prolapsed intervertebral discs*. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 19, 109-16.
- Kavanagh, G.J. et al. (1968). *Pseudoclaudication syndrome produced by compression of the cauda equina*. În: *Journal of the American Medical Association* 206, 2477-81.
- Marshall, J. (1955) *Spastic paraplegia of middle age*. În: *Lancet* I, 643-6.
- Maurice-Williams, R.S. (1981). *Spinal degenerative disease*. John Wright and Sons, Bristol.
- Monro, P. (1984). *What has surgery to offer in cervical spondylosis?* În: *Dilemmas in the management of the neurological patient*. (ed. C. Warlow and J. Garfield), pp. 168-87. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Murphey, F. (1968). *Sources and patterns of pain in disc disease*. În: *Clinical Neurosurgery* 15, 343-51.
- Murphey, F., Simmons, J.C.H., and Brunson, B. (1973). *Ruptured cervical discs 1939-72*. În: *Clinical Neurosurgery* 20, 9-17.
- O'Connell, J.E.A. (1951). *Protrusions of the lumbar intervertebral discs*. În: *Journal of Bone and Joint Surgery* 33B, 8-30.
- Shaw, M.D.M., Russell, J.A. and Grossart, K.W. (1978). *The changing pattern of spinal arachnoiditis*. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 41, 97-107.



## 4. Tulburări ale conștiinței

### 4.1. Epilepsia la copil și la adult

A.P. HOPKINS

(Traducerea: D.M. Psatta)

#### Definiții

##### Accesul epileptic

În tot cursul vieții, neuronii interacționează ordonat și organizat, cum se poate arăta prin înregistrări cu microelectrozi intra- sau extracelulari, ori prin electrozi de scalp de diametru relativ mare care integrează modificările de voltaj generate de populații celulare vaste. Înregistrările prin electrozi de scalp sunt cunoscute sub numele de electroencefalogramă (EEG). Evenimentul fundamental, comun tuturor crizelor epileptice, este o descărcare paroxistică a neuronilor cerebrali. Nu toate descărcările paroxistice au expresie clinică. De exemplu, EEG la un pacient epileptic poate prezenta, între crize, vârfuri într-un lob temporal, ceea ce reprezintă descărcări paroxistice ale neuronilor. Asemenea fenomene, neînsoțite de manifestări clinice, nu sunt considerate crize epileptice. Pentru definirea crizei este necesar, de aceea, ca ea să se manifeste clinic, fie prin convulsii de tip *grand mal* fie, de exemplu, printr-o experiență perceptuală anormală, ca în cazul descărcărilor repetitive localizate și rămase cantonate într-un lob temporal.

Ca sinonime pentru termenul *criză* se pot întâlni denumirile *atac* sau *acces*. Se folosește de obicei cuvântul *criză* asociat cu adjective descriind tipul crizei, preferabilă fiind clasificarea recomandată de Liga Internațională Împotriva Epilepsiei.

În literatura mai veche, evenimentele cerebrovasculare acute din hemoragia cerebrală se denumeau de asemenea „criză” apoplectică, dar cuvântul *criză* implică astăzi o descărcare paroxistică a neuronilor.

#### Epilepsia

Din perspectivă practică, epilepsia poate fi definită drept tendința recurențială la crize epileptice. Din punct de vedere epidemiologic, epilepsia presupune apariția a mai mult de un acces convulsiv nonfebril de orice tip.

Această definiție creează unele confuzii. De exemplu, o cauză obișnuită pentru trimiterea subiectului într-o clinică neurologică este investigarea după o criză unică, inițială, de pierdere a cunoștinței. Dar o minoritate semnificativă a pacienților nu mai fac ulterior asemenea crize. Sau, ce se poate spune despre un pacient care face o criză la 18 ani și a doua la 50 ? Care este diagnosticul în acest interval ? Sau despre o femeie de 21 de ani care a avut câteva crize în preajma primelor menstruații, dar nici una în ultimii 5 ani ? Trebuie să spunem că ea are epilepsie, că epilepsia se află în remisie, sau că epilepsia a încetat ? Desigur, se știe că șansa ei de a prezenta ulterior crize de

pierdere a conștiinței este mai mare decât a unei persoane care nu a făcut astfel de crize și, de aceea, nu se poate spune că epilepsia ei a încetat cu siguranță.

Unele neconcordanțe pot fi eliminate dacă realizăm că un acces epileptic este doar una din modalitățile prin care creierul poate arăta că este în suferință. Este un simptom, la fel cum dispneea este un simptom în diferitele tipuri de insuficiență pulmonară. Un epidemiolog, încercând să elucideze cauzele și prognosticul epilepsiei, este exact în aceeași poziție cu un epidemiolog în boli respiratorii încercând să determine prevalența, cauzele și prognosticul dispneei. Din păcate, majoritatea lucrărilor nu evidențiază această dificultate, multe lucrări științifice privind tratamentul și prognosticul epilepsiei grupând pacienții de vârste diferite, cu constituții genetice diferite, cu crize de tipuri diferite, având o multitudine de cauze diferite.

Al doilea punct care poate clarifica această confuzie este conștiința faptului că orice individ poate face o convulsie dacă este stimulat adecvat. O substanță volatilă, pentylenetetrazolul, induce accese în 100% din cazuri când este inhalată. Este, evident, illogic să considerăm epileptici asemenea subiecți. Substanța este suficient de puternică pentru a face pe oricine să treacă pragul convulsiilor. Totuși, pragul acesta diferă de la individ la individ, astfel încât un stimul care este suficient pentru a produce accesul la o persoană, o va lăsa pe alta neafectată. Oricine poate face o criză epileptică dacă este suficient stimulat, dar marea majoritate a oamenilor nu fac niciodată crize în viața lor. Cei cu un prag scăzut vor avea o tendință mai mare la crize epileptice în cursul vieții, un număr mare de stimuli fiind capabili să le declanșeze un acces.

#### "Epilepticii"

Bolnavii de epilepsie sunt în general nemulțumiți să fie numiți "epileptici", mulți considerând termenul peiorativ. Este normal să respectăm asemenea reticențe. Totuși, în comunicarea medicală claritatea este esențială. Folosirea termenului "epileptoid" sau "epileptiform" arată că medicii tind să estompeze realitatea unei crize. Desigur, dacă există o îndoială asupra fenomenului clinic așa trebuie spus, iar denumirea trebuie însoțită de o descriere amănunțită a lui. Nu cred că adjectivul "epileptic" asociat crizei însăși ( și nu pacientului ) poate fi evitat. Se poate spera că folosirea corectă a termenului va scuti cu vremea cuvântul de conotația lui peiorativă.

Diagnosticul poate fi în mod util asociat unor date suplimentare cuprinzând vârsta pacientului, vârsta la debutul manifestărilor, tipurile de crize prezentate, frecvența acceselor de diverse tipuri, cauza probabilă, trăsăturile clinice asociate precum retardarea mentală și poziția social-economică a pacientului. De exemplu, nu ne este de prea mare folos să știm că "Ion este epileptic" ci este mult mai util să știm că "Ion, un învățător de 33 de ani, a avut prima din cele trei crize generalizate tonico-clonice la 12 ani și ultima la 31. El a avut tot timpul și crize parțiale complexe ( vezi mai jos ), începând de la 15 ani, care acum apar o dată pe săptămână. Superiorii din școală nu cunosc existența bolii sale. Cauza ei este necunoscută, dar ea poate fi datorată unei presupuse meningite pe care pacientul a avut-o la 9 ani".



## Incidența, prevalența și incidența cumulativă a epilepsiei

Unele date statistice sunt oferite în tabelul 4.1; ele trebuie explicate. Problemele apar din cauza dificultății de a defini epilepsia, cum s-a spus mai înainte. Trebuie considerat epileptic un caz care a prezentat o singură criză? Este un caz care nu a mai avut crize timp de 3 ani un caz "prevalent"? Cifra prevalenței de aproximativ 500/100 000 (0,5%) a fost stabilită în câteva țări europene și din America de Nord, incluzând în lot acei pacienți care au avut mai mult de o singură criză nonfebrilă în ultimii doi ani și pe toți acei care se aflau sub medicație anticonvulsivă continuă pentru apariția unor crize în trecut. Cum epilepsia activă este de două ori mai frecventă la copii decât la adulți, cifra prevalenței se poate defalca, ea fiind de aproximativ 700/100 000 la copii sub 16 ani și aproximativ 330/100 000 la adulți. În țările în curs de dezvoltare, unde există o asistență medicală antenatală și obstetricală mai precară, meningita bacteriană și infecțiile parazitare (cistercoza) sau traumatismele craniene contribuie, de asemenea, la leziunea cerebrală generatoare de epilepsie (vezi mai jos), astfel încât prevalența este mai ridicată.

Figura 4.1 prezintă incidența cazurilor noi de epilepsie pe grupe de vârstă. Se poate vedea că incidența acestora este cea mai mare în copilărie și la bătrânețe, dar cazuri noi pot apărea la orice vârstă. Incidența anuală pentru toate tipurile de criză pe o perioadă de mai mult de 30 de ani a fost de 49/100 000 pe an. Rezultă că, dacă durata medie de viață este de 70 de ani, șansa apariției epilepsiei este de cel puțin  $49 \times 70/100\ 000$ , adică aproximativ 3,4%. Numim, așadar, "incidența cumulativă" riscul apariției unei crize la o vârstă dată. Această incidență surprinzător de mare (din nefericire incorect numită de unii prevalență cumulativă) se bazează pe un studiu efectuat la Tonbridge, Marea Britanie, în care a fost examinată o populație de 6000 subiecți, de către un singur cercetător. Incidența cumulativă medie a crizelor nonfebrile a fost cu puțin peste 2% (tabelul 4.1). Ținând seama de faptul că unele fișe puteau fi incomplete și că studiul s-a făcut la vârste foarte diferite, se poate vedea că epilepsia nu este o condiție rară sau neobișnuită, ci una care afectează 1/30 din populație la un moment dat pe parcursul vieții. Relația dintre incidență, prevalență și incidență cumulativă este arătată în fig. 4.1.

**Tabelul 4.1. Epidemiologia epilepsiei: cifre reprezentative într-o țară dezvoltată**

Incidența anuală	72-86/100 000 <sup>a</sup>
Prevalența	680/100 000 <sup>b</sup>
Incidența cumulativă pe toată durata vieții	3400/100 000 <sup>c</sup>
	2030/100 000 <sup>d</sup>

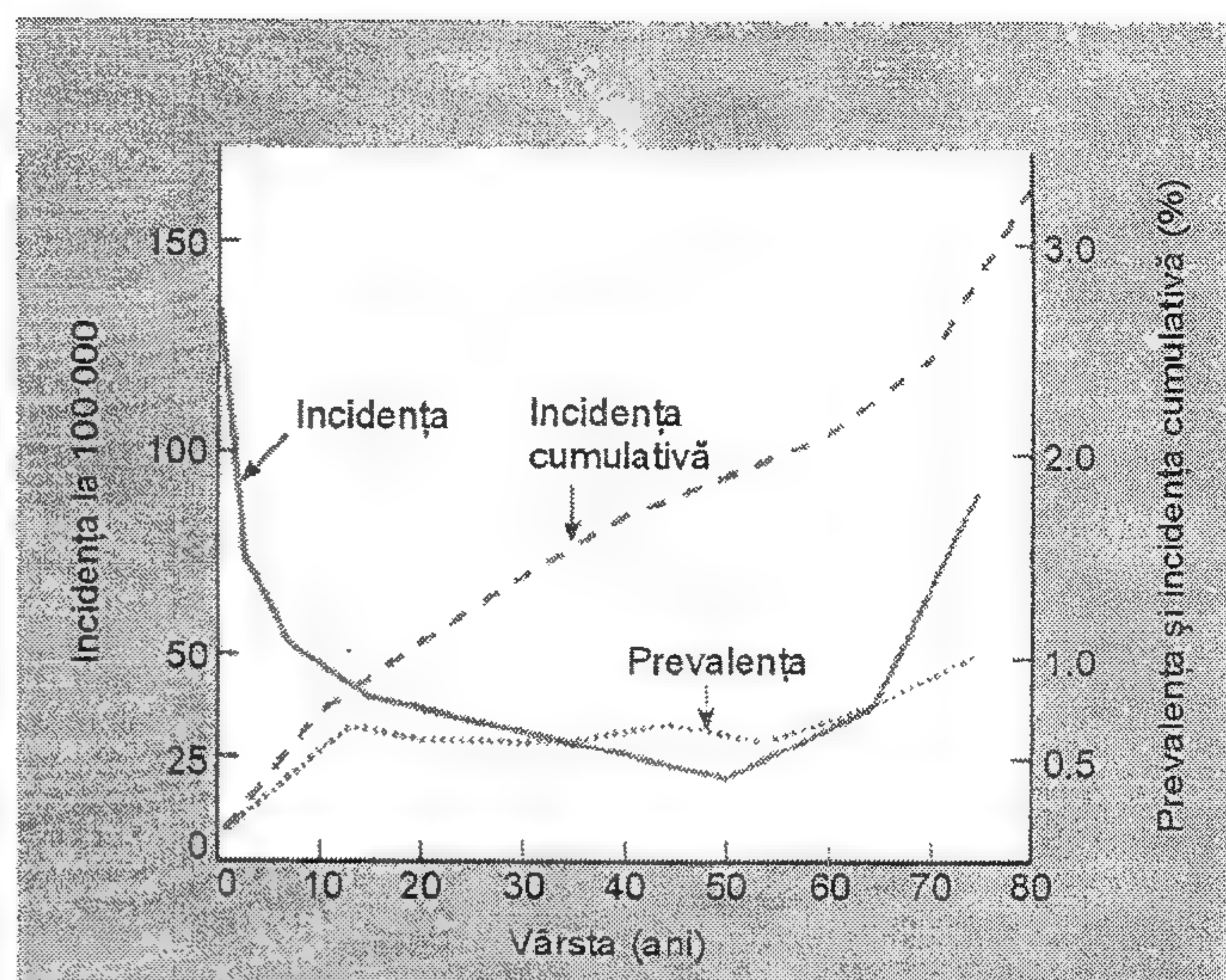
<sup>a</sup> Hauser și Kurland (1975); include crize care au rămas izolate pe timpul urmăririi.

<sup>b</sup> Hauser, ș.a. (1991).

<sup>c</sup> Hauser, ș.a. (1993).

<sup>d</sup> Goodridge și Shorvon (1983), a se vedea textul.

Un alt mod de a exprima frecvența epilepsiei este acela de a lua în considerare faptul că în Marea Britanie, în fiecare zi, 65 de oameni fac prima lor criză de epilepsie. Un practician generalist va avea în medie, în sarcină, aproximativ 4 adulți și trei sau patru copii care au avut o criză în ultimii doi ani, și aproximativ doi adulți și doi copii tratați cu droguri anticonvulsivale pentru crizele lor. În Marea Britanie, aproximativ 136 000 adulți și 90 000 copii sunt tratați cu anticonvulsivante.



**Fig. 4.1. Incidența specifică vârstei, incidența cumulativă și prevalența în funcție de vârstă a epilepsiei (după Hauser ș.a., 1983).**

**Tabelul 4.2. Clasificarea crizelor epileptice**

I. Crize parțiale: crize care încep prin activarea unui grup de neuroni limitat la o zonă dintr-o emisferă

A. Simple, fără tulburarea conștienței. În funcție de sediul anatomic al descărcărilor, simptomele inițiale pot fi motorii, senzoriale, afazice, cognitive, afective, dismnezice, iluzionale, olfactorii sau psihice. Sinonime sunt crizele Jacksoniene, de lob temporal, sau psihomotorii

B. Parțiale complexe, cu tulburare de conștiență

a) Debut parțial simplu urmat de pierdere de conștiență

b) Pierdere de conștiență la debut: simptome asemănătoare cu cele din crizele parțiale simple amintite mai sus

C. Crize parțiale, simple sau complexe, care evoluează spre crize generalizate tonico-clonice; sinonime: crize secundar generalizate. Uneori crizele se generalizează atât de rapid încât nu mai apar dovezi clinice pentru debutul parțial, el putând fi stabilit numai prin EEG

II. Crize generalizate: mai mult sau mai puțin simetrice, fără evidență de debut focal

A. Crize de tip absență

1) Absențe tipice: debut și încetare bruște ale tulburării de conștiență cu sau fără automatisme motorii, spasme mioclonice, componentă tonică sau autonomă. EEG arată în mod obișnuit apariția unor descărcări de vârf-undă cu frecvența de 3 c/s

2) Absențe atipice: debut și încetare mai puțin bruște ale tulburărilor de conștiență, modificări mai durabile de tonus, alte anomalii EEG diferite de descărcările de vârf-undă de 3 c/s

B. Crize mioclonice. Spasme mioclonice unice sau multiple

C. Crize clonice

D. Crize tonice

E. Crize tonico-clonice: sinonime: *grand mal*, convulsii majore

F. Crize atone sau astatice

III. Crize neclasificate - încă nedefinite



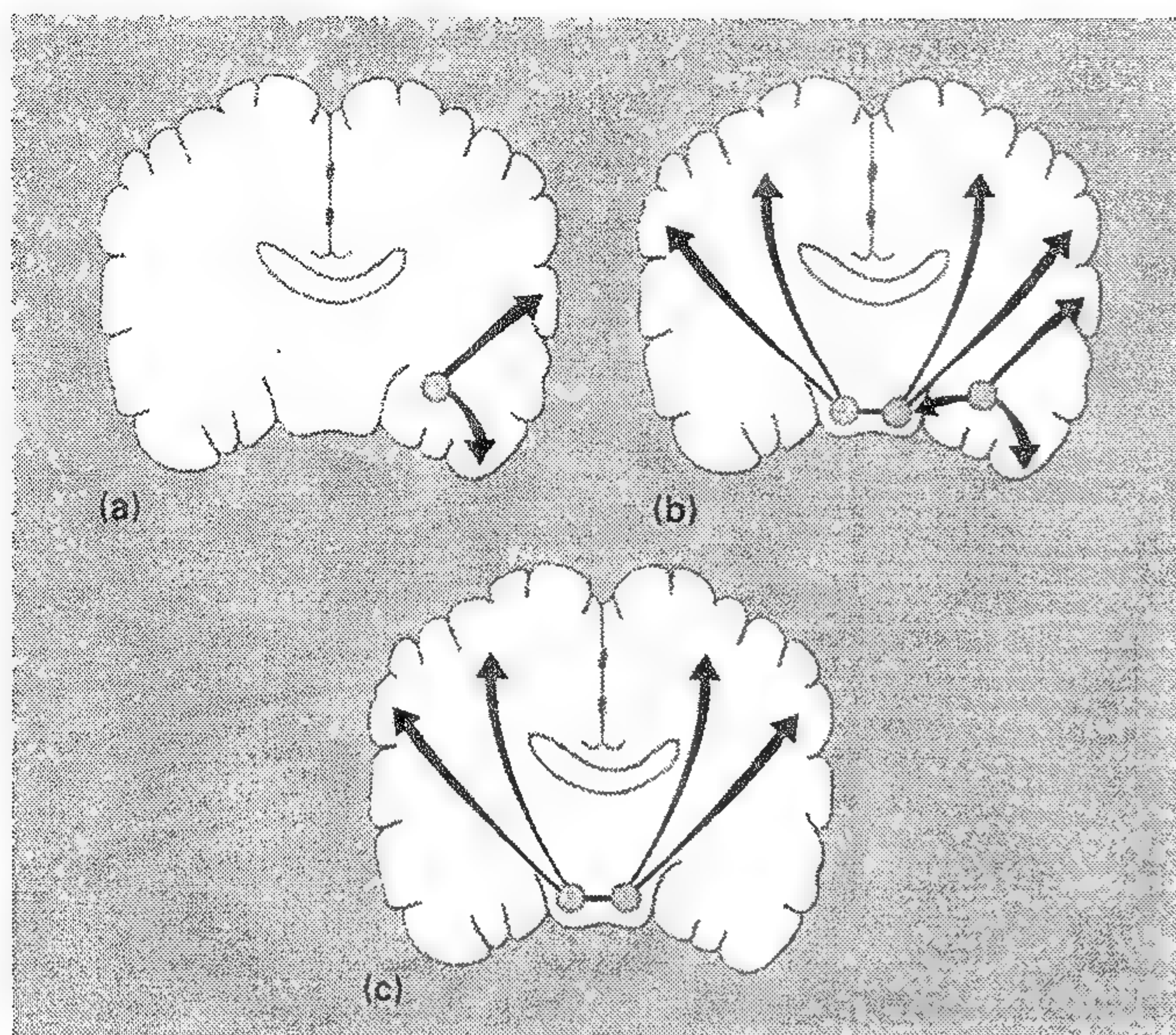


Fig. 4.2. Originea diferitelor tipuri de crize epileptice (pentru detalii vezi textul).

## Diferitele tipuri de crize epileptice

O clasificare internațională a tipurilor de crize epileptice a fost adoptată de Liga Internațională Împotriva Epilepsiei, în 1981, și a fost revizuită în 1989 (tabelul 4.2). Această clasificare este folosită astăzi de majoritatea comunităților științifice, dar mulți clinicieni regretă încă termenii anteriori, mai ușor de înțeles, precum *epilepsie de lob temporal* sau *crize psihomotorii*. Acestea au devenit acum "accese parțiale complexe".

Clasificarea crizelor depinde de analiza fenomenelor clinice (intracritice), de modificările EEG (intercritice), de substratul anatomic presupus, de etiologie și de vârsta debutului. Vom da mai jos o descriere detaliată a fiecărui tip de criză.

Figura 4.2 ilustrează cele două mecanisme de generare a crizelor. Ariile circumscrise indică populația neuronală relativ anormală care tinde să descarce paroxistic. Ea are posibilitatea de a antrena alți neuroni în modelul ei anormal de descărcare. Căile pe care acționează sunt arătate prin săgeți. Cât timp descărcarea rămâne cantonată într-o anumită parte a creierului, criza este parțială. Ce se întâmplă clinic în cursul unei asemenea crize depinde de localizarea focarului și de tipul de descărcare a neuronilor afectați. În fig. 4.2,a se prezintă un focar de anomalii în lobul temporal, care este de departe sediul cel mai obișnuit al crizelor parțiale.

Descărcarea anormală poate iradia, cum se arată în fig. 4.2,b, prin conexiuni legând cele două emisfere, sau prin afectarea unor populații de celule centrencefalice (termen slab definit), inițiind accesul generalizat. În acest caz criza este considerată parțială, secundar generalizată. Unele crize tonico-clonice (*grand mal*) sunt de acest tip.

Figura 4.2,c ilustrează a doua clasă principală de crize epileptice. În acest caz, populațiile centrencefalice de neuroni au ele însele un comportament anormal, deși pot fi găsite structural sănătoase la un examen histologic. Din cauza poziției centrale, direcției și forței propagării lor, descărcările critice generalizate în

aceste zone iradiază mai mult sau mai puțin simultan în toate zonele creierului. Un asemenea acces, generalizat de la debut, reprezintă criza primar generalizată. Absențele tipice (*petit mal*) și unele crize tonico-clonice (*grand mal*) sunt de acest tip.

## Crizele tonico-clonice (crizele *grand mal*, convulsiile generalizate)

Fie că se datorează descărcării paroxistice primare, fie generalizării secundare a descărcării unifocale, crizele *grand mal* se caracterizează prin contracții musculare dezordonate. Prima fază este cunoscută drept faza tonică. Corpul devine rigid, astfel încât este incapabil să mențină o postură coordonată, normală, subiectul căzând la pământ. Mușchii toracelui se contractă forțând ieșirea aerului prin laringe și determinând țipătul involuntar. Mușchii masticatori se contractă și ei, limba putând fi mușcată. Absența ventilației pulmonare și consumul mare de oxigen datorat contracțiilor musculare puternice duc la instalarea rapidă a cianozei. Fața este congestionată, sângele neputând drena prin torace din cauza presiunii intratoracale crescute. Se pierd mișcările normale de înghițire, astfel încât saliva se poate scurge din gură. Contracția dezordonată a mușchilor abdominali și a sfincterelor poate rezulta în incontinență de urină, uneori de fecale.

După o perioadă tonică variind de la câteva secunde la un minut, criza trece într-o fază clonică sau convulsivă, caracterizată prin contracții ritmice ale mușchilor membrelor și trunchiului. Amplitudinea acestor contracții este variabilă. Ele durează de la câteva secunde la câteva minute, după care subiectul trece într-o stare de stupor profund, care se disipează gradat, trecând printr-un stadiu de confuzie, apoi revenire la conștiință. După acces, pacientul poate prezenta cefalee și se poate simți epuizat de contracțiile musculare violente. Confuzia postictală trebuie diferențiată de comportamentul automat, acesta apărând în crizele de lob temporal (vezi mai jos).

Rudele bolnavilor de epilepsie doresc, în mod rațional, să știe ce au de făcut în cursul unui astfel de atac. Dacă la originea crizei tonico-clonice stă o criză parțială, există posibilitatea ca pacientul să fie avertizat, el poate fi așezat într-un loc sigur iar cei din preajmă pot să-i împiedice căderea. O dată căzut, subiectul trebuie întors în "poziție de comă" – adică în semipronație – astfel încât secrețiile să poată fi drenate din gură și să nu pătrundă în laringe. Emisiile de vomă vor fi astfel și ele drenate. Nu este indicat a se forța introducerea unui obiect între dinții încheștați, limba este de obicei mușcată la începutul crizei, respirația nu este ameliorată prin deschiderea gurii, iar dinții pot fi lezați. Confuzia postictală poate fi diminuată acționând calm, explicând clar subiectului ce s-a întâmplat și evitând chemarea salvării atunci când nu s-a produs nici o leziune.

## Absențele tipice (crizele *petit mal*)

Descrierea ce urmează trebuie legată numai de absențele asociate cu activitatea EEG tipică de vârf undă 3c/s (fig. 4.3).

Crizele de *petit mal* debutează în copilărie, rareori acest tip de crize persistând la vârsta adultă. O absență tipică este foarte scurtă, ea durând numai câteva secunde. Declanșarea și oprirea crizei sunt bruște. Copilul se oprește din acțiunea pe care o avea de efectuat, privește în gol, pălește puțin și poate prezenta un tremor al pleoapelor. Uneori apar mișcări corporale mai ample, cum ar fi căderea înainte a capului, și pot apărea câteva mișcări clonice ale brațelor. Accesele pot fi provocate frecvent de hiperventilația de



3 minute, aceasta putând fi o metodă valabilă pentru testarea ambulatorie clinică sau EEG. Întreruperea fluxului conștienței este foarte scurtă, copilul putând să nu-și dea seama de crizele sale, ca de altfel uneori și părinții care presupun că el "visează" cu ochii deschiși.

În cursul înregistrărilor EEG, copilul poate prezenta frecvente salve scurte de activitate vârf-undă fără nici un semn clinic. Totuși, se poate arăta prin teste psihologice de raționament abstract că procesarea intelectuală este mai lentă în cursul descărcărilor.

Aproximativ o treime dintre copiii cu absențe prezintă, de asemenea, convulsii tonico-clonice.

### Crizele parțiale (focale)

Crizele parțiale reflectă o descărcare neuronală mai mult sau mai puțin localizată la o zonă a creierului. Percepția interioară exactă și manifestările exterioare depind de sediul descărcărilor. Dacă acesta se află în cortexul motor, manifestarea inițială va fi o contracție a mușchilor de partea opusă a corpului. Crizele parțiale motorii debutează frecvent la colțul gurii, la degetul arătător sau police, la degetul mare de la picior. Dacă descărcarea iradiază apoi

pe neocortex, manifestările clinice se extind și ele la segmentele omologe ale corpului. O criză de acest tip este denumită Jacksoniană, după numele unuia dintre neurologii care le-au descris. Debutul în zonele amintite se datorează fie faptului că un număr mare de neuroni controlează mișcările fine legate de manualitate și de expresia facială, fie pragului lor scăzut de excitație, demonstrabil prin stimularea corticală directă.

Un alt tip de criză parțială asociată cu mișcarea este criza adversivă. Adversia se produce de partea opusă emisferei în care se află zona cerebrală anormală. Într-un astfel de acces ochii sunt deviați, urmează devierea capului și uneori devierea întregului corp față de axa lui, adeseori cu ridicarea și abducția brațului. Focarul de origine al unui asemenea acces este situat în regiunea frontală posterioară sau, ocazional, în porțiunea posterioară a lobului temporal.

În crizele parțiale descrise, există o exprimare motorie evidentă. Alte grupuri de neuroni epileptici pot produce numai evenimente anormale subiective. De exemplu, o criză somato-senzorială poate rezulta numai în experiența subiectivă a unei călduri sau a unei furnicăături în membrele contralaterale grupului neuronal epileptogen din cortexul parietal.

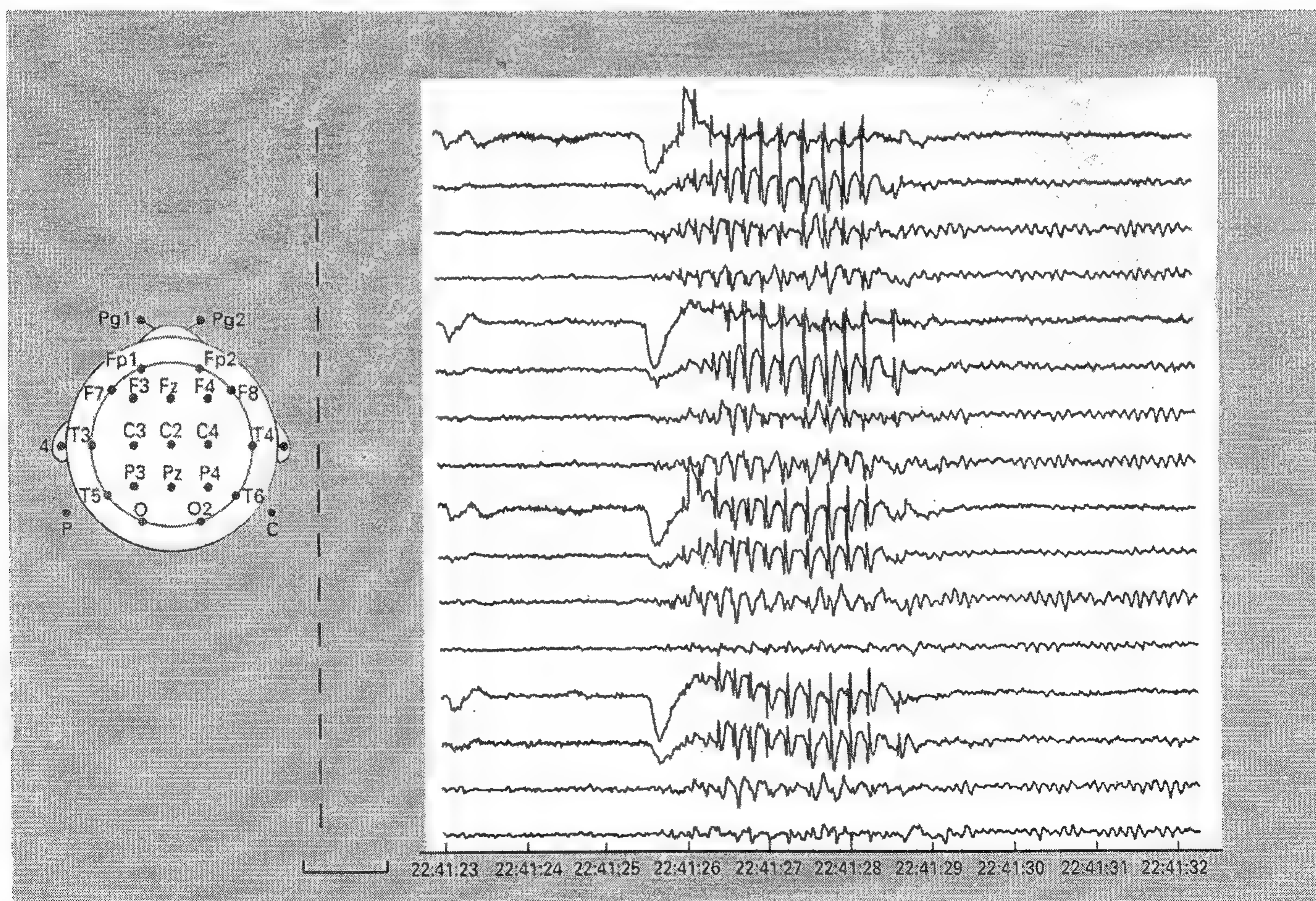


Fig. 4.3. Înregistrarea EEG a unei crize tip absență tipică. Primele 2,5 s ale înregistrării sunt perfect normale. Evenimentul debutează cu o deflexiune largă în jos care marchează închiderea ochilor, urmată în toate canalele de o descărcare de vârf-undă cu frecvență de 3c/s. Accesul se termină tot atât de brusc cum a început. (Înregistrare oferită de dr. David Fish.)



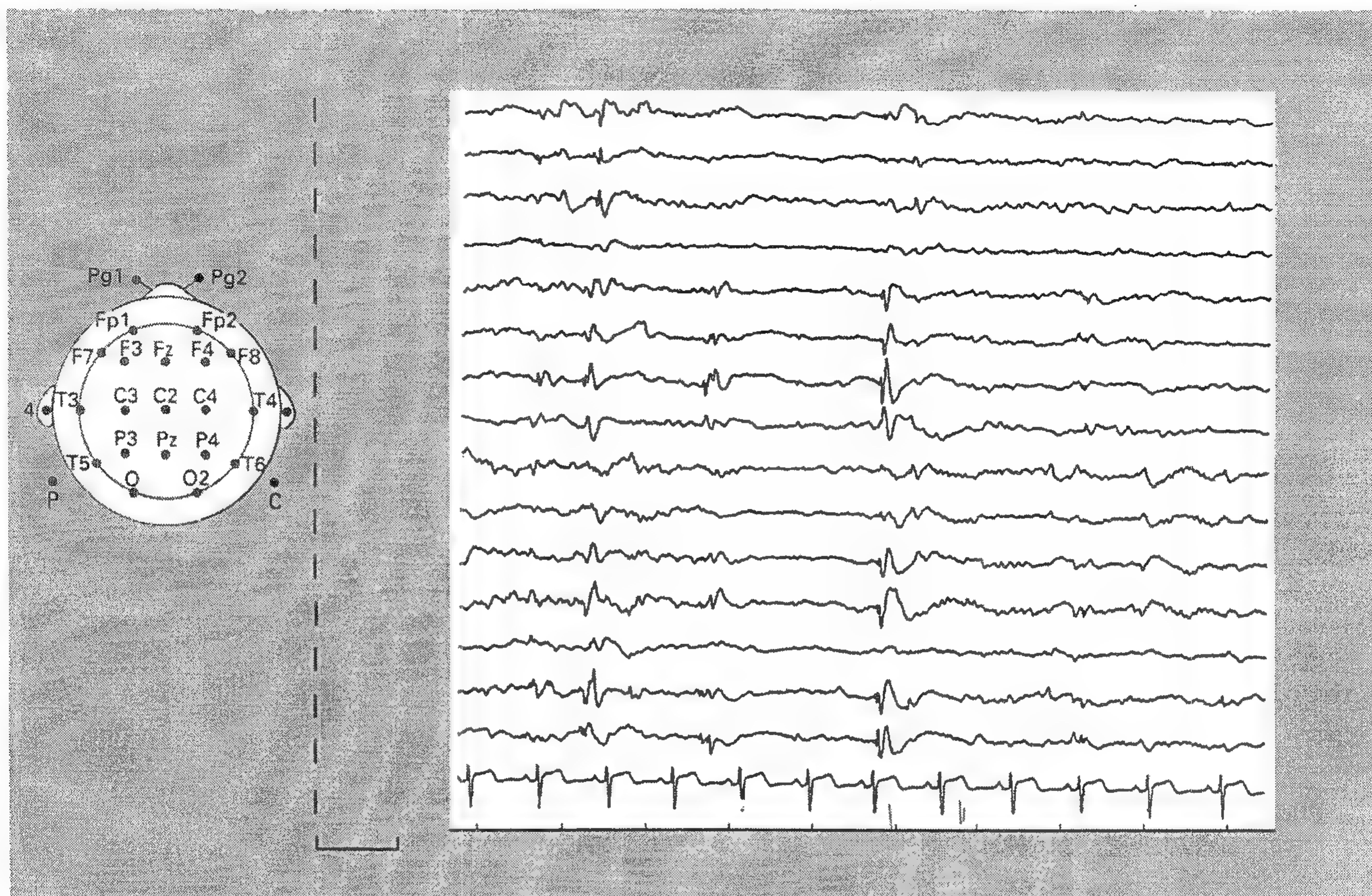


Fig. 4.4. Complexe vârf-undă lentă apărând interictal la un pacient cu crize parțiale complexe. Descărcările sunt foarte evidente în lobul temporal stâng ( $T_3$ ,  $T_5$ ), dar se pot vedea de asemenea descărcări independente în lobul temporal drept ( $T_4$ ,  $T_6$ ) (înregistrare oferită de dr. David Fish).

Totuși, tipul de criză parțială, de departe cel mai obișnuit, este cel care apare în urma descărcării unor neuroni anormali din lobul temporal. Asemenea crize sunt denumite frecvent crize de lob temporal, dar mai recent au fost reevaluate drept crize parțiale complexe. Conform acestei clasificări, ele se consideră crize parțiale cu simptome psihice sau vegetative, ori cu simptome senzoriale aparte.

Descărcarea critică din crizele parțiale complexe se însoțește de alterări ale conștienței, variind de la pierderea ei parțială de tip confuzie (pacientul nu este capabil să răspundă), până la pierderea ei completă (inaccesibilitate la conștiența bolnavului cu amnezia evenimentelor din timpul crizei). Chiar și în acest caz este posibil de a descoperi un comportament normal suprapus cu accesul; de exemplu, pacientul poate sta pasiv într-un scaun astfel încât își poate petrece accesul șezând.

Crizele parțiale originare din lobul temporal sunt adesea însoțite de comportament motor stereotip interesând zona inferioară a feței. Mișcările de grimasare și supt sunt foarte obișnuite: alteori poate apărea rotația capului și a ochilor, atunci când descărcarea iradiază anterior. Uneori poate apărea un comportament stereotip complex de tipul dezbrăcatului sau mersului, pacientul traversând străzi cu aprecierea corectă a traficului, deși se află în deplina confuzie provocată de acces.

Percepțiile distorsionate, care apar în cursul crizei parțiale de lob temporal, pot fi hotărâtoare pentru diagnostic. Subiectul poate raporta un sentiment de irealitate, deși este parțial conștient de ceea ce îl înconjoară. Expresia "*déjà vu*" este folosită pentru a descrie senzația că tot ceea ce se petrece s-a mai petrecut cândva anterior. Expresia "*jamais vu*" este folosită pentru a descrie senzația că ceea ce se petrece este atât de ireal încât nu are nici o relație cu experiența anterioară a subiectului. Poate să apară și o senzație puternică de frică sau amețală, halucinațiile olfactive și vizuale nefiind rare. Halucinațiile vizuale sunt uneori structurate în așa fel încât pacientul poate raporta scene complexe analoage cu un film. De exemplu, un băiat de 12 ani mi-a spus că în timpul unei crize îi apărea un alt băiat care îi era oarecum familiar deși nu îl cunoștea. Îl vedea pe acest băiat stând de cealaltă parte a unui duș și băgând din când în când piciorul sub apă. Asemenea halucinații sunt foarte diferite de scânteierile și scotoamele care însoțesc fenomenele migrenoase care, de obicei, provin din lobul occipital.

Un simptom frecvent care apare la debutul unei crize de lob temporal este senzația vagă de disconfort în abdomenul superior, ce poate fi însoțită de borborigme, disconfortul ridicându-se apoi la torace și fiind urmat, pe măsură ce criza evoluează, de o senzație de cap plin. Vertijul poate fi un alt simptom care apare într-o criză parțială complexă de lob temporal.



Termenul de "aură" este folosit adesea pentru a descrie o senzație epigastrică sau o percepție distorsionată. Trebuie totuși remarcat faptul că aceste senzații sau percepții sunt simptomele inițiale ale accesului însuși.

După cum s-a arătat în fig. 4.2, descărcarea din orice criză parțială poate deveni generalizată. De exemplu, o scurtă halucinație olfactivă poate fi simptomul inițial care precede imediat o criză generalizată tonico-clonică. Aceasta arată că descărcarea paroxistică a fost limitată pentru scurt timp la unul sau la ambii lobi temporali înainte de a se generaliza. Pot să apară nenumărate variante de criză. De exemplu, în unele zile, pacientul poate prezenta numai crize parțiale, iar în alte zile generalizarea secundară este atât de rapidă încât nu mai pare a fi precedată de simptome premonitoare. Sunt și pacienți la care singura dovadă pentru debutul focal al unei crize este oferită de EEG (fig. 4.4).

### Tipuri rare de criză

Absențele atipice se pot întâlni uneori. Clinic ele pot fi identice cu absențele tipice dar descărcările care apar pe EEG sunt diferite de descărcările tipice vârf-undă de 3 c/s ilustrate în figura 4.3. Modelul EEG al acestor crize poate fi reprezentat de apariția unui "ritm epileptic de recrutare", inițial rapid și de mică amplitudine, care crește apoi și devine din ce în ce mai lent. O altă variantă este reprezentată de complexe vârf-undă degradate, cu o frecvență mai lentă decât clasică frecvență de 3 Hz. Asemenea absențe variate sunt adeseori asociate cu retardarea mentală și semne de disgenезie cerebrală, și au un prognostic mult mai defavorabil. Aspectul este uneori cunoscut drept sindromul Lennox-Gastaut.

Uneori apar crize strict tonice. Este vorba despre o contractură tonică a tuturor membrelor sau numai a membrelor de o parte a corpului. Asemenea accese apar uneori (rar) și în scleroza multiplă sau în unele lipidoze ale copilului.

Spasmele infantile se manifestă printr-o bruscă flexie a capului, trunchiului și membrelor ca și cum copilul s-ar înclina într-un salut ("salaam"). De aceea, ele sunt numite uneori crize "salaam" și se însoțesc adeseori de oprirea dezvoltării și de retardare mentală progresivă (sindromul West). Aspectul EEG este caracteristic și se distinge prin apariția unor complexe lente, neregulate, ample, de vârf-undă, repetate la intervale scurte pe fondul unor ritmuri lente de înalt voltaj. Epilepsia mioclonică este prezentată mai jos.

### Tipuri diferite de epilepsii

În afară de Clasificarea Internațională a Crizelor Epileptice, ilustrată în tabelul 4.2, există și o Clasificare Internațională a Epilepsiilor și Sindroamelor Epileptice. Rațiunea acestei duble clasificări este aceea că există grupe clinice caracteristice cu evoluție similară, chiar dacă sunt datorate unor cauze primare diferite (de exemplu, sindromul West, deja menționat). Trebuie recunoscut totuși că această clasificare a fost elaborată de pediatri și că utilitatea ei în asistența primară este îndoielnică. Spre exemplu, din cele 594 de cazuri ale unui studiu din practica generală a epilepsiei în Marea Britanie, două treimi din cazuri a trebuit să fie atribuite unor categorii nespecifice ale clasificării. Neurologii din rețeaua pentru adulți găsesc această clasificare complexă de puțin folos.

## Relația dintre tipul crizelor și tipurile de epilepsie

Figura 4.5 prezintă relația dintre tipul crizelor și tipurile de epilepsie. Termenul de epilepsie "idiopatică" este folosit atunci când nu există o cauză aparentă a acceselor. Înregistrări EEG mai prelungite, folosind diferite tehnici de activare (vezi mai jos) și în special introducerea imagisticii prin rezonanță magnetică (RMN) au arătat că unele crize tonico-clonice considerate anterior idiopatice provin dintr-o structură lezată. Crizele parțiale sunt întotdeauna generate de o arie focalizată de anomalii structurale din creier și, dacă ele apar, epilepsia este sigur simptomatică pentru o asemenea leziune structurală, chiar dacă ea este puțin întinsă anatomic, ca în cazul unei mici arii de atrofie a lobului temporal.

#### Tipuri de epilepsii

- (a)+(b) Epilepsii simptomatice
- (c) Epilepsii criptogenetice
- (d)+(e) Epilepsii idiopatice (primar generalizate constituționale)

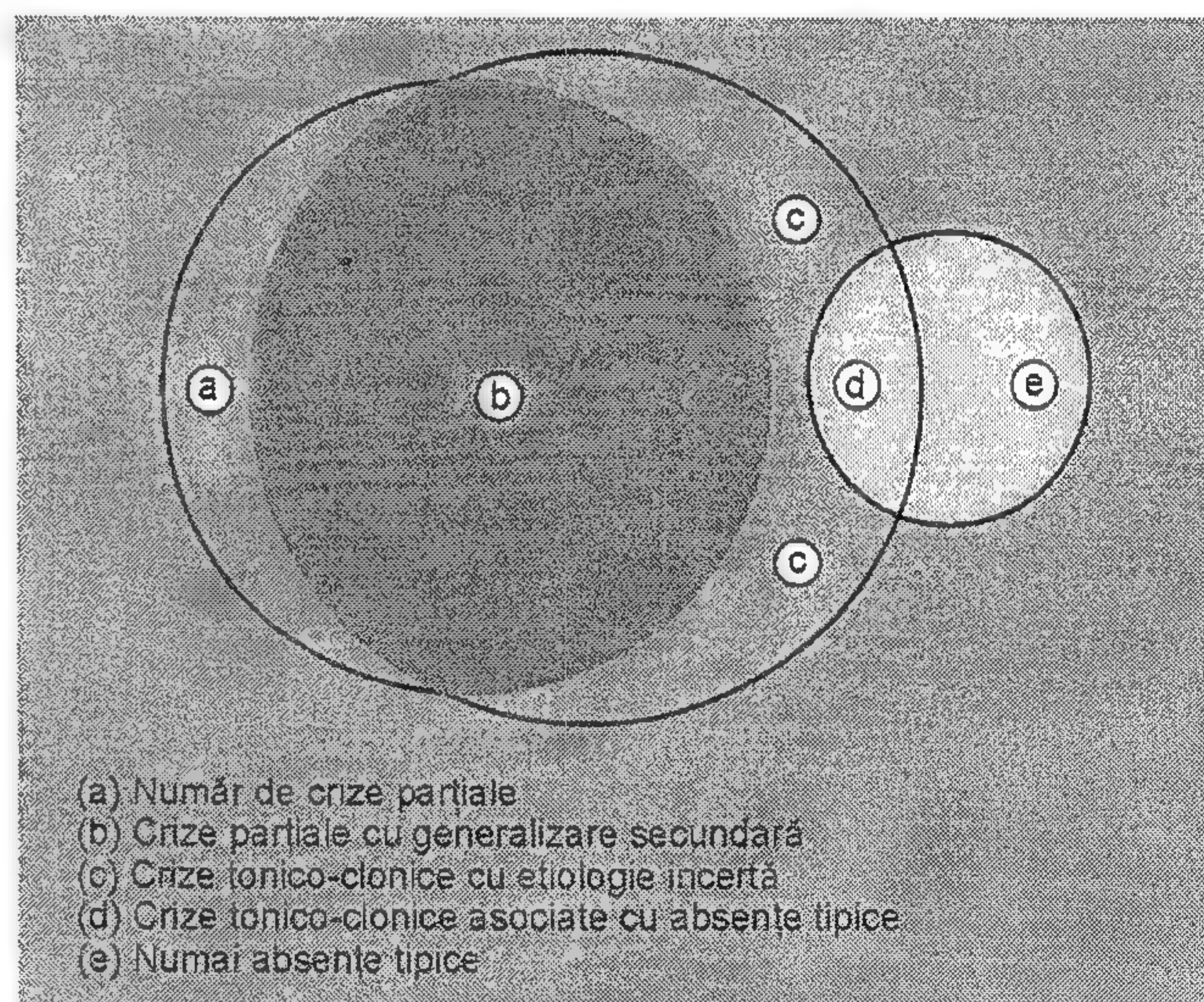


Fig. 4.5. Relația dintre diferitele tipuri de crize epileptice și diferitele tipuri de epilepsie. A se vedea textul pentru explicații.

Există o excepție de la această regulă. La copiii mari pot să apară unele crize parțiale sau generalizate, în care înregistrarea EEG interictală se caracterizează prin descărcări de vârfuri ample din aria Rolandică a unei emisfere. Această epilepsie "benignă" a copilăriei, însoțită de vârfuri EEG centrotemporale, nu se asociază cu nici o leziune structurală și are un prognostic excelent. Ea nu se armonizează ușor în concepția expusă anterior referitoare la originea crizelor și sistematizarea epilepsiilor și a sindroamelor epileptice.

Epilepsia idiopatică veritabilă este cunoscută acum drept epilepsie primar generalizată. În acest tip de epilepsie crizele sunt generalizate de la debut, luând fie forma unor accese tonico-clonice, fie cea de absențe tipice, sau de accese mioclonice asociate cu absențe. Activitatea caracteristică EEG de tip vârf-undă 3 c/s, ilustrată în fig. 4.3 este marca acestui tip de epilepsie.



**Tabelul 4.3. a) Prevalența (la 100 000) crizelor epileptice de diferite tipuri și frecvența lor**

Tipul crizei	Accese în ultimele 6 luni	Accese în ultimii 2 ani	Fără accese timp de 2 ani sub tratament	Bolnavi cu crize în orice moment din viață
Absente tipice	7	7	20	240
Crize parțiale	130	150	40	2100
Crize tonico-clonice	90	160	160	1300
Orice tip de criză	170	230	100	3400

Surse: Hopkins și Scambler (1977), Hauser și Kurland (1975)

**b) Clasificarea tipului dominant de criză la 6 luni de la debut (n=564; toate vârstele)**

	Procentaj
Clasificabile	91,0
Neclasificabile	9,0
Crize generalizate	39,0
Absențe	1,0
Crize mioclonice	<1,0
Crize tonico-clonice	35,0
Alte crize generalizate	2,5
Crize parțiale	52,0
Simple	3,0
Complexe	11,0
Parțiale, secundar generalizate	27,0
Parțiale mixte	12,0

Sursa: Sander, ș.a. (1990)

Uneori nu putem fi siguri dacă crizele generalizate tonico-clonice apar ca o epilepsie primar generalizată, în care EEG nu arată nici o descărcare intercritică sau dacă, alternativ, crizele tonico-clonice se generalizează foarte rapid de la un focar clinic silențios. Asemenea cazuri "criptogenice" nu ar trebui numite idiopatice.

Tabelul 4.3 prezintă prevalența crizelor de diferite tipuri și cu diferite grade de activitate. Datele derivă din analiza cazurilor primare descoperite în studiul unor comunități. Proportia crizelor parțiale sau cu debut parțial este mare. În studiul lui Hopkins și Scambler (1977), 56% dintre pacienții epileptici avuseseră cândva crize parțiale, iar în 12% din cazuri exista un debut parțial al acceselor sau dovada EEG a unui debut focal al crizelor generalizate tonico-clonice. De aceea, chiar fără a beneficia de aportul studiilor imagistice, există dovezi clare pentru originea structurală a atacurilor în aproape 70% din cazuri. În Studiul Național Englez al Practicienilor Generaliști, 52% dintre pacienții tratați au avut crize parțiale sau cu debut parțial în primele 6 luni ale bolii. Pe un lot de adulți, epilepsia idiopatică pură, așa cum a fost definită, a fost neobișnuită. Experiența generală arată că, în viața adultă, imagistica prin rezonanță magnetică arată frecvent existența unor anomalii structurale minore. Chiar dacă investigația se restrânge la copiii de vârstă școlară, numai 12% prezintă absențe tipice (*petit mal*) și o proporție încă mai mică crize parțiale benigne, cum s-au descris anterior.

## Cauzele epilepsiei

### Ereditatea

Există multe dovezi că factorii genetici sunt importanți în etiologia unor forme de epilepsie. Formele ereditare de epilepsie ar reprezenta aproximativ 20% din toate epilepsiile. Este necesar să distingem acele condiții în care crizele de epilepsie recurente

reprezintă doar o componentă a unui fenotip mai complex, de acelea în care ele reprezintă un fenomen izolat. Primele sunt tulburări datorate unei singure gene care se supun unui model mendelian de ereditate, iar ultimele, aproape toate, se supun unui model complex nemendelian, indicând acțiunea mai multor gene și a unor factori ambientali.

Se cunosc peste 120 de anomalii mendeliene în care epilepsia apare la pacienți ca o componentă a fenotipului. Ele includ erori înăscute ale metabolismului aminoacizilor, afecțiuni neurocutane de tipul neurofibromatozei și sclerozei tuberoase și unele afecțiuni neurodegenerative cu aspect progresiv precum ceroid-lipofuscinozele și maladia Unverricht-Lundborg sau mioclonusul baltic. Cel puțin două boli mitocondriale, o formă particulară de epilepsie mioclonică și encefalomiopatia mitocondrială cu sindrom de acidoză lactică, sunt complicate de epilepsie. În unele din aceste condiții, gena mutantă și produsul ei se cunosc, iar fiziopatologia crizelor generalizate este cel puțin parțial înțeleasă. Asemenea tulburări mendeliene implică per total o mică fracțiune, poate 1% din numărul bolnavilor de epilepsie familială.

Majoritatea sindroamelor epileptice cu crize recurente care apar la indivizi neurologic și cognitiv intacti, deși prezintă agregare familială, au un model "complex" de transmitere. Unele dificultăți specifice epilepsiei au compromis încercările de a discerne mecanismele de transmitere în studiile de segregare genetică în cadrul familiilor cu epileptici. Chiar dacă putem defini tipurile de criză, realitatea clinică poate sfida sistematizarea în fenotipuri particulare a epilepsiei. Penetranța depinzând de vârstă face ca diagnosticul să fie nesigur la indivizii mai în vârstă, iar relația dintre anomaliiile EEG și epilepsie rămâne, de asemenea, controversată, deși aceste anomalii sunt în unele cazuri un indicator biologic al maladiei.

Totuși, studiul fenotipului a oferit dovezi suficiente pentru etiologia genetică în câteva tipuri de epilepsie. Acestea includ epilepsiile idiopatice generalizate cum ar fi epilepsia juvenilă mioclonică, epilepsiile cu crize de tip absențe și epilepsiile parțiale idiopatice, în particular epilepsia infantilă benignă cu vârfuri centrotemporale. Factorii genetici sunt, de asemenea, importanți în apariția convulsiilor febrile, deși unii autori nu clasifică aceste convulsii printre epilepsii. Un sindrom epileptic □ convulsiile familiale neonatale benigne □ prezintă un model mendelian de transmitere, segregarea făcându-se în modul autosomal dominant.

Revoluția în metodologia geneticii moleculare a oferit noi tipuri de abordare în investigația bolilor ereditare, inclusiv a epilepsiei. Ele permit înțelegerea bazei genetice a epilepsiei la nivel molecular. Există două strategii generale pentru aplicarea acestor tehnici la studiul epilepsiilor: clonarea pozițională și analiza genelor responsabile.

Clonarea pozițională începe cu stabilirea unor hărți ale localizării genelor bolii prin analiza asocierii genelor (linkage). Regiunea genomului care conține gena maladiei este tot mai îngustată iar tehnicile de clonare moleculară se folosesc pentru a identifica gena însăși. Două gene epileptice au fost deja identificate folosind analiza menționată: gena convulsiilor neonatale familiale benigne pe cromozomul 20 și gena epilepsiei mioclonice progresive Unverricht-Lundborg pe cromozomul 21. Ambele sunt boli cu transmisie mendeliană și asocierea genelor cu indicatori specifici este fără echivoc. Transmisiile nemendeliene – mai comune – sunt mai dificil de abordat prin această metodologie. Una dintre acestea, epilepsia mioclonică juvenilă, a făcut obiectul unor studii de genetică, dar observațiile existente sunt contradictorii. Două studii au adus dovezi în favoarea existenței unei gene (denumite EJMI) predispunând la apariția epilepsiei mioclonice juvenile, situată în regiunea HLA a cromozomului 6 p, dar al treilea nu a putut identifica prezența acestei gene.



Genele "candidate" la inducerea epilepsiei sunt acelea care codifică proteinele, mediind unele funcții care, atunci când sunt tulburate, duc la exagerarea sincroniei neuronale și la crize convulsive clinice, inclusiv acelea mediind inhibiția neuronală, inactivarea neurotransmițătorilor excitatori și transportul ionic prin membranele excitabile. Genele care codează transportul prin canalele de potasiu, ale căror mutații produc apariția unui fenotip asemănător celui epileptic, reprezintă un important grup "candidat". Metodele existente permit o evidențiere rapidă a mutațiilor acestor gene la indivizii afectați. Genomul mitocondrial (ADN<sub>mt</sub>), cu rolul său esențial în generarea energiei în sistemul nervos central, este o altă genă "candidată", și unele mutații punctuale ale ADN<sub>mt</sub> au fost identificate drept cauza unei forme particulare a epilepsiei mioclonice și a encefalomiopatiei mitocondriale cu sindrom de acidoză lactică.

Studiile extinse ale geneticii epilepsiei la om, efectuate în ultimii 50 de ani, au stabilit în mod clar contribuția etiologică a factorilor genetici. Aplicarea unor noi tehnici de genetică moleculară poate permite înțelegerea factorilor genetici la nivel molecular: genele implicate, harta localizării lor, proteinele pe care le încodează, mutațiile care tulbură funcția lor pot fi acum elucidate. Noi metode de diagnostic, bazate pe studiul AND, pot deveni funcționale și astfel pot apărea abordări terapeutice cu desăvârșire noi, bazate pe metode de manipulare sau de prevenire a exprimării genei mutante.

## Traumatismul

Leziunile craniene penetrante precum cele produse de schije sau de glonț în timp de război sunt o cauză potențială de epilepsie. Totuși, în activitatea civilă, majoritatea traumatismelor cranio-cerebrale sunt produse de accidente de trafic rutier și de accidente industriale și pot rezulta într-o leziune produsă de structuri osoase craniene prin decelerarea creierului, fără o penetrare a craniului însuși. Leziunile cranio-cerebrale sunt una din cauzele cele mai frecvente de internare în serviciile de urgență după accidente, dar foarte puține duc la dezvoltarea ulterioară a epilepsiei.

W.B.Jennett s-a străduit să identifice acei factori legați de traumatismul cranio-cerebral care sunt capabili să se asocieze cu dezvoltarea epilepsiei. În general, traumatismele cranio-cerebrale care se însoțesc de o amnezie posttraumatică îndelungată (perioadă în care pacientul, chiar conștient, cu un comportament normal, nu poate reține evenimentele recente) pot fi urmate de tulburări ale funcțiilor cognitive și ale memoriei, dar nu neapărat de dezvoltarea epilepsiei, dacă nu s-a produs o leziune corticală printr-o fractură cu înfundare sau printr-o hemoragie.

Un alt factor pe care Jennett l-a considerat de o mare importanță este apariția unei crize convulsive în prima săptămână după un traumatism cranian. Este posibil ca o asemenea criză timpurie să indice un prag convulsivant scăzut ereditar. Ea s-a dovedit un potențial predictor al epilepsiei posttraumatice tardive, după cum se arată în diagrama din fig. 4.6 care listează incidența epilepsiei (la diferite perioade de urmărire) în cazurile de fractură craniană cu înfundare în diverse combinații. Aproximativ 70% din cei care dezvoltă o epilepsie posttraumatică tardivă prezintă prima lor astfel de criză în primii doi ani de la traumatism. Din nefericire, s-a arătat că tratamentul profilactic anticonvulsivant nu influențează incidența epilepsiei posttraumatice tardive.

## Disgenezia cerebrală

Există, desigur, și alte leziuni cerebrale decât cele produse de accidente rutiere sau industriale. Paraliziile și epilepsia sunt frecvent asociate. Tradițional, și încă acceptat de mulți juriști, leziunile cerebrale neonatale se datoresc unei proaste asistențe obstetricale. Totuși, studiile epidemiologice au arătat că factorii prenatali de disgenezie cerebrală sunt responsabili în majoritatea cazurilor de apariția paraliziei nou-născutului (*cerebral palsy*). În cazul retardării mentale, fără paralizie evidentă, prevalența epilepsiei crește progresiv cu gradul retardului. La cei cu dificultăți severe de învățare ( $IQ < 50$ ), incidența cumulativă a epilepsiei este de cel puțin 30%. Atât convulsiile cât și retardarea sunt manifestări ale unei disfuncții cerebrale subiacente, datorate fie unor anomalii de metabolism, cum ar fi lipidozele sau distrofiile meta-cromatice, fie condițiilor displastice ale creierului în care migrarea neuronală embrionară este tulburată, ducând la arii de displazie corticală, heterotopii sau scleroză tuberoasă. Sindromul Sturge-Weber și malformațiile arteriovenoase de diferite tipuri sunt, de asemenea, asociate evident cu epilepsia.

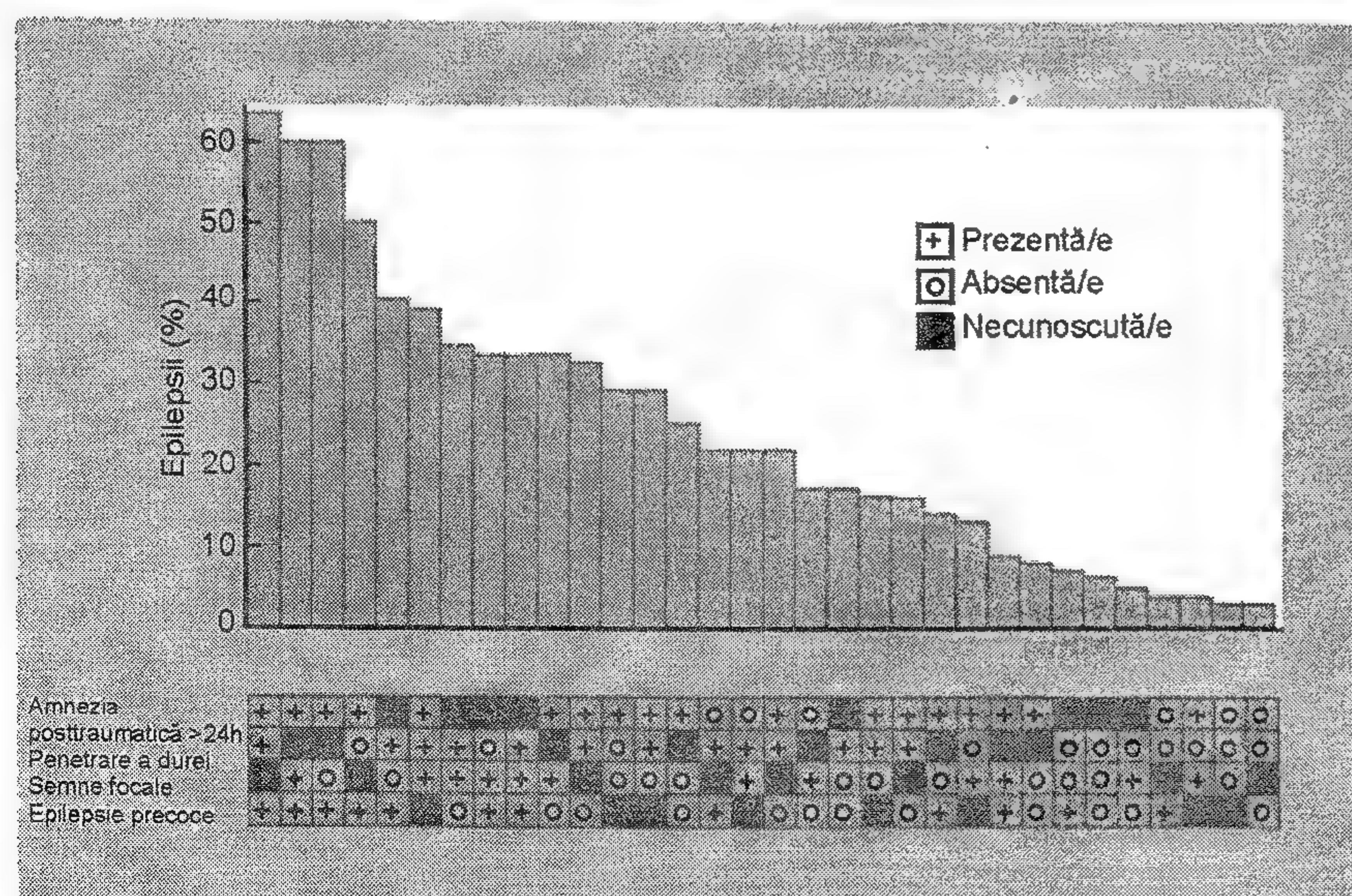


Fig. 4.6. Incidența epilepsiei tardive după fractura complicată cu înfundare a craniului, când trei din patru factori au fost cunoscuți (Reprodus după Jennett, 1975).



## Tumori

Tratatele mai vechi de medicină susțin necesitatea unei investigații intensive a pacienților suferind de o epilepsie "cu debut tardiv". Supoziția este că epilepsia cu debut tardiv este neobișnuită și frecvent datorată unei tumori care nu trebuie neglijată. Totuși, astăzi este cunoscut și demonstrat, în fig. 4.1, că incidența în funcție de vârstă a epilepsiei este oarecum egală între 10 și 59 de ani, crescând brusc după aceea. Cauza creșterii bruște a incidenței la vârste înaintate este creșterea proporției de pacienți cu crize datorate degenerărilor neuronale și bolii cerebrovasculare. Tumori joacă, comparativ, un rol relativ mic (tabelul 4.4). Totuși, procentajul cazurilor în care tumorile determină epilepsia crește cu vârsta, atingând 19% între 50 și 59 de ani în Marea Britanie. În practică, a ignora o tumoare cerebrală primară nu este chiar atât de devastator, cum cred majoritatea non-neurologilor. Multe tumori cerebrale sunt metastatice, provenind de obicei de la bronhii, torace, deci o manifestare a diseminării unei boli maligne în care tratamentul este în mare inefficient, chiar dacă se face diagnosticul timpuriu al diseminării. Mai mult, rezultatul extirpării chirurgicale sau iradierii astrocitoamelor maligne este dezamăgitor, și în multe cazuri neurologul va opina împotriva operației radicale, chiar dacă a fost demonstrat clar că epilepsia este datorată tumorii. Tumori epileptogene benigne, cum ar fi meningioamele, constituie mai puțin de 5% din toate formațiunile intracerebrale înlocuitoare de spațiu. Introducerea imagisticii prin RMN și implicarea vastă a chirurgiei în tratamentul epilepsiei intratabile au arătat că mici arii de disgenerez focală (hamartomul) pot fi responsabile de apariția unor crize. Distincția dintre o "tumoră" și un "hamartom" este uneori extrem de dificilă.

**Tabelul 4.4. Cauzele epilepsiei identificate în două studii**

Cauze	Studiul 1, %	Studiul 2, %
Cauze perinatale/congenitale	8,0	n.i.
Traumatism cranian postoperator	5,5	3
Infecțioasă	2,5	2
Vasculară	10,9	15
Tumorală	4,1	6
Alcool		7
Alte cauze, de exemplu Alzheimer	3,5	6
Total	34,5	39
Idiopatice/criptogenetice	65,5	61

Studiul 1, Hauser ș.a. (1993); Rochester, Minnesota

Studiul 2, Sander ș.a. (1990), 564 cazuri.

n.i. = non-informații

## Bolile infecțioase

Meningita bacteriană poate produce cicatrice la nivelul scoarței cerebrale, determinând dezvoltarea ulterioară a unor crize. Infecțiile bacteriene acute sub formă de abces cerebral pot, de asemenea, genera crize epileptice. Chiar dacă abcesul este drenat și vindecat, cicatricea glială restantă se poate asocia ulterior cu apariția unor crize. De aceea, abcesele cerebrale sunt adeseori excizate după drenaj.

Encefalita virală poate induce crize în faza acută și crize ulterioare după ce infecția inițială a trecut. În Anglia, cauza cea mai frecventă a unor asemenea encefalite este virusul herpes simplex. Infecția virală persistentă după infecția inițială poate fi, de asemenea, însoțită de accese convulsive generalizate și de mioclonii.

Chisturile echinococozei, cisticercoza, toxocaroză și toxoplasmoza sunt, în Marea Britanie, cauze mai rare de crize, deși unii consideră că largă contaminare a locurilor de joacă pentru copii cu *Toxocara canis* este o cauză importantă de epilepsie în copilărie. Infestările parazitare, îndeosebi cisticercoza, sunt cauze comune de epilepsie în țările lumii a treia.

## Bolile degenerative

După cum s-a arătat, incidența crizelor crește la vârsta înaintată. Ele apar în boala Alzheimer, deși în mod obișnuit sunt umbrite de deteriorarea socială și intelectuală a indivizilor.

## Bolile vasculare

Crizele epileptice pot apărea după infarctele embolice. De exemplu, în boala mitrală, embolii cerebrali pot proveni din formarea de trombi în atriul stâng. După protezarea valvei mitrale, embolii cerebrali pot proveni de la formarea unor trombi pe noua valvă. Crizele pot fi, de asemenea, induse de emboli consecutivi unui infarct miocardic, de emboli ateromatoși asociați cu o afecțiune carotidiană sau de emboli septici în endocardita bacteriană subacută. Ocazional, o anoxie cerebrală difuză ca aceea din stopul cardiac tranzitor poate avea ca rezultat o epilepsie consecutivă.

Studiile de imagistică arată un considerabil exces de infarcte în creierul acelor suferind de o epilepsie tardivă (față de imaginile de la loturile simetrice de control). Aceste infarcte sunt adeseori lacune situate profund, uneori clinic silențioase. Lacunele profunde pot să nu fie ele însele cauza acceselor ci să reprezinte numai semnalul unei boli vasculare extinse.

## Alcoolul

Abuzul cronic de alcool poate duce la apariția de convulsii care continuă chiar și după ce subiectul nu mai bea. Accesele apar uneori în intoxicația acută și adeseori după sevrajul alcoolic ca parte a sindromului de delirium tremens.

## Crizele simptomatice acute

În afara exemplului intoxicației acute alcoolice, este bine cunoscut că anumite droguri pot precipita crizele. Drogurile de uz comun frecvent incriminate includ fenotiazinele, antidepresivele triciclice, lignocaina, penicilina și izoniazida. Alte cauze metabolice ale crizelor includ hipoglicemia, adeseori indusă de administrarea de insulină, hipocalcemia, îndeosebi la nou-născuți, și uremia. Hiperglicemia este uneori cauza unor crize parțiale. Sevrajul barbituric, benzodiazepinic și mai ales alcoolic se poate asocia cu apariția de crize.

Alte crize simptomatice acute apar ca rezultat al unei boli cerebrale acute precum meningita sau encefalita prin herpes simplex.

## Proporția cazurilor de epilepsie datorate unor cauze diverse

Tabelul 4.4 prezintă cauzele crizelor convulsive identificate în două studii. De notat că o cauză identificabilă poate fi descoperită numai în 34–39% din cazuri. Nu există încă un studiu



în care fiecare subiect să aibă o investigație prin rezonanță magnetică, dar este probabil că proporția cazurilor cu etiologie identificabilă ar crește într-un asemenea studiu. Studiile ilustrate în tabelul 4.4 provin din țări dezvoltate. În țări mai puțin dezvoltate proporția cazurilor de epilepsie asociate cu cauze infecțioase, precum tuberculoza și cisticercoza, ar putea fi mai mare.

## Factori declanșatori

Deosebite de cauzele care produc o tendință constantă la apariția crizelor, există și cauze care precipită crizele. De exemplu, mulți bolnavi de epilepsie spun că ei fac mai multe crize când sunt enervați sau îngrijorați; alții, în special cei cu crize complexe, fac mai multe crize când sunt relaxați, sau când atenția nu le este concentrată pe nici o sarcină. Alți factori precipitanți sunt reprezentați de alcool și droguri, după cum s-a menționat mai sus sau de lipsa de somn și boli intercurente. Toți acești factori se pot dovedi foarte "personali". Astfel, dacă lipsa de somn poate precipita crizele la un copil, aceasta nu este valabil la orice copil iar apariția unor crize în urma unor evenimente zilnice nu trebuie să ducă la măsuri de hiperprotecție.

Deși deprivarea de somn poate precipita crizele a doua zi, somnolența și somnul pot permite, de asemenea, "scăparea" de sub control a crizelor. Somnolența este un activator atât de puternic al descărcărilor anormale EEG încât electroencefalografiștii încurajează adeseori subiecții la somn în cursul înregistrării. La unii epileptici, apariția crizelor este practic limitată la orele de somn. Totuși, o urmărire a bolnavilor cu crize nocturne de *grand mal* a arătat că aproximativ o treime dintre aceștia au cel puțin o criză diurnă în următorii 5 ani.

La unii subiecți, factorii precipitanți pentru crize sunt atât de puternici și de stereotipi încât pot induce o așa-numită epilepsie reflexă. Multe asemenea cazuri fac parte dintre curiozitățile medicinei; de exemplu, bolnavul care făcea crizele numai când auzea clopotele de la biserică, sau la citit, sau la privirea unui desen ori a unui pavaj. Se poate presupune că percepția unor asemenea stimuli externi determină un model particular de descărcare neuronală □ acesta fiind probabil în parte mecanismul prin care noi recunoaștem tonuri, cuvinte, simboluri. Se poate imagina că acest set particular de descărcări neuronale poate acționa la indivizi susceptibili ca o placă turnantă specifică, ca o cheie în broască ce eliberează descărcarea.

Cel mai obișnuit tip de epilepsie reflexă este epilepsia la televizor. Aceasta nu este legată de nici o defecțiune a aparatului, crizele fiind declanșate la copiii susceptibili chiar la baleiajul normal al tubului. Riscul crește când ecranul ocupă o parte mare din câmpul vizual, deci atunci când ecranul este mare sau copilul stă aproape de ecran. S-a arătat că privitul ecranului cu un singur ochi previne apariția acestor crize.

## Diagnosticul diferențial al crizelor epileptice

Reprezintă o parte esențială a efortului neurologului care tratează boala. Înaintea începerii tratamentului el trebuie să se asigure că simptomele bolnavului se datorează într-adevăr descărcării paroxistice a neuronilor cerebrali. Ce alte posibilități trebuie luate în considerare?

### Sincopa vasovagală

(vezi subcapitolul 4.2)

Sincopa vasovagală se deosebește de o criză epileptică prin circumstanțele în care apar fenomenele. Sincopa vasovagală nu apare niciodată în pat sau în poziție orizontală.

Pierderea de cunoștință care apare în trenurile încărcate, în stațiile de autobuz, în adunările școlare, trebuie întotdeauna suspectate de a fi sincopală înainte de proba contrarie. Acestea sunt circumstanțe în care mulți dintre noi ne simțim rău și pot duce la pierderi de conștiență, în special la adolescenți.

Simptomele ce apar înaintea pierderii conștienței pot ajuta la găsirea diagnosticului corect. Unul-două minute înainte de leșin subiectul va resimți greață, frig, vederea se va împăienjeni datorită hipoperfuziei retiniene. O senzație că vocile pe care subiectul le aude sunt îndepărtate apare adesea înaintea sincopei, deși asemenea tulburări de conștiență pot apărea uneori și în crizele parțiale complexe.

Dacă sincopa este profundă, hipoperfuzia cerebrală poate determina câteva spasme și chiar incontinență. Înregistrările EEG în timpul acestor evenimente nu arată descărcări paroxistice ci grupări ample de unde lente. Deosebirea unei asemenea "crize anoxice" de epilepsie este importantă.

Sincopa la micțiune poate fi diagnosticată prin conjunctura caracteristică. Ea apare când un subiect se dă jos din pat noaptea pentru a urina și de obicei imediat după efectuarea actului. S-a arătat că în acel moment apare o cădere posturală a presiunii sanguine, iar instalarea micțiunii produce un reflex de vasodilatare în membrele inferioare.

### Sincopa cardiacă

(vezi subcapitolul 4.2)

Scăderea debitului cardiac datorită bradicardiei sau tahicardiei paroxistice poate duce la tulburări de conștiență cu simptome similare sincopei vazovagale, dar în condiții în care ultima e improbabilă, cum ar fi cititul liniștit în fotoliu. Efortul la un pacient cu stenoză aortică severă poate induce de asemenea o sincopă. Distincția între asemenea cazuri și criza epileptică poate fi dificilă, în special dacă nimeni nu examinează pulsul subiectului în cursul atacului. Monitorizarea poate detecta tulburări tranzitorii ale ritmului cardiac, cu sau fără tulburări neurologice asociate.

Frecvența cu care asemenea cazuri sunt diagnosticate depinde de performanța clinicii în care se efectuează examenul, o serie de investigații arătând că aproximativ o cincime din tulburările tranzitorii de conștiență se datorează tulburărilor de ritm cardiac.

### Atacurile ischemice tranzitorii

Sunt constituite din tulburări focale ale funcțiilor neurologice, de obicei deficite neurologice tranzitorii cu o tulburare redusă a nivelului de conștiență. Nu induc mișcări clonice.

### Migrena

(vezi capitolul 11)

Migrena este un alt tip de tulburare tranzitorie a funcției cerebrale în care fenomenele "pozitive" (productive) de tipul halucinațiilor predomină. Totuși, asemenea halucinații sunt



aproape întotdeauna slab organizate, mai degrabă scintilații decât halucinații vizuale structurate ca în cazul crizelor parțial complexe. Dacă aria depresiei corticale se extinde anterior, simptomatologia se apropie de aceea a unui atac ischemic tranzitor, cu slăbiciune musculară, parestezii sau tulburări ale funcției limbajului.

### Narcolepsia și cataplexia

Relația acestor stări cu epilepsia este încă obscură, dar diagnosticul este rareori ratat dacă sunt luate în considerare. Un episod narcoleptic este de obicei precedat de o nevoie irepresibilă de somn, chiar și de scurtă durată, împotriva căruia bolnavul încearcă să lupte. Acest simptom nu apare în nici un tip de epilepsie.

Asocierea narcolepsiei cu cataplexia – brusca dispariție a tonusului muscular precipitată de furie sau râs – este atât de caracteristică încât nu lasă îndoieli asupra diagnosticului. Este, de asemenea, necesară căutarea altor simptome asociate precum paralizia de somn sau halucinațiile hipnagogice.

### Atacurile de cădere

Atacurile de cădere nu sunt rare la femeile de vârstă mijlocie. Ele relatează că în timpul mersului cad brusc în genunchi, fără nici o tulburare a conștiinței. Nu există nici o aură a evenimentului, și ele pot să se ridice imediat ce recuperează deficitul. Deși multe tratate sugerează ischemia vertebrobazilară drept cauză a acestor episoade, distribuția pe grupe de vârstă și sex a acestor cazuri este atât de diferită de cea în care apare boala arterială încât este greu de crezut că acesta este într-adevăr un factor important. Oricare ar fi cauza lor, atacurile dispar de obicei după 1–2 ani, și este clar că nu au nici un raport cu epilepsia.

### Coșmarurile

Coșmarurile nocturne la copii pot fi uneori confundate cu atacurile epileptice. Ele afectează copii în vârstă de 6–8 ani, care se trezesc brusc din somn țipând, cu ochii larg deschiși, imposibil de consolată. Dimineața ei uită episodul din noaptea precedentă. Coșmarurile pot să apară în egală măsură la copii cu dificultăți familiale sau școlare. Din fericire ele dispar de asemenea repede, și o dată luate în considerare diagnosticul este ușor.

### Atacurile apneice

Crizele de apnee afectează copiii mult mai mici, între 1 și 2 ani. Anamneza tipică arată un copil care a suferit un traumatism psihic minor sau o stare conflictuală ce l-a făcut furios sau speriat. El țipă cu vigoare o dată, de două ori, apoi respirația se blochează la sfârșitul unei expirații. După câteva secunde se cianozează și își pierde conștiința. Pot să apară una sau două tresăriri, după care copilul își reia respirația normală și conștiința. Asocierea cu frustrarea, furia sau o traumă bruscă este indicatorul cel mai util pentru un diagnostic corect. Și asemenea atacuri încetează spontan, fără tratament.

### Ticuri, mișcări rituale

Acestea încep de obicei la vârsta de 7–8 ani și afectează mai ales porțiunea superioară a feței, sunt bilaterale și nu se însoțesc

de tulburări ale conștiinței. Deși copilul prezintă asemenea mișcări cu caracter convulsiv, ele pot fi controlate, cel puțin pentru un interval scurt, la ordin. Uneori copiii prezintă mișcări repetitive de legănare a trunchiului, care sunt considerate masturbatoare.

### Vertijul

Vertijul, îndeosebi cel puternic care poate apărea într-o criză de tip Menière, poate fi confundat cu epilepsia. Este adevărat că vertijul poate reprezenta uneori un simptom inițial al unei crize de lob temporal, dar în cele mai multe cazuri este vorba despre o disfuncție periferică, labirintică.

### Hiperventilația

Anxietatea sau stresul pot cauza, în special la adolescente, hiperventilație și alcaloză respiratorie, scăderea fracțiunii calciului ionic, contracția tetanică a mâinilor și încețoșarea conștiinței. Asemenea simptome dispar rapid dacă subiectul își reinspiră aerul expirat într-o pungă de polietilenă.

### Crizele simulate

Crizele simulate sunt adeseori o problemă în diagnosticul diferențial, îndeosebi la subiecții care au și crize autentice. Accesele simulate pot fi folosite de subiecți pentru a atrage atenția sau uneori de frați sau prieteni ai copiilor cu epilepsie. Poate fi surprinzător de dificil de a distinge accesele adevărate de cele simulate. Cel mai bun ghid este faptul că simulantul tinde să exagereze manifestările accesului și acela că accesele apar mai ales în prezența unor observatori. Alte simptome precum traumatismele, mușcarea limbii și incontinența pot fi, de asemenea, simulate. După o criză reală, timp de 20 de minute poate fi găsită o creștere de 4–5 ori a nivelului seric al prolactinei, nivelul revenind la normal în decurs de 24 de ore. Nivelul seric crescut al prolactinei poate fi găsit după criza tonico-clonică sau criza parțial complexă, dar nu după accesele simulate sau după crizele parțiale (focale) altele decât cele de lob temporal.

### Investigația crizelor epileptice

O dată diagnosticul clinic al crizelor stabilit, este rațional să ne întrebăm dacă mai sunt necesare alte investigații. Există trei rațiuni principale pentru asemenea teste:

- 1) pentru a crește certitudinea diagnosticului de criză;
- 2) pentru a stabili tipul crizelor, care este important când se va hotărî tratamentul;
- 3) pentru a elucida cauza acceselor, când tratamentul acesteia este posibil.

Acestea sunt cele trei motive absolut diferite pentru investigațiile paraclinice. Să luăm exemplul unui bărbat de 35 de ani care face prima criză la aproximativ 7 luni de la un traumatism craniocerebral major. În acest caz EEG-ul său este aproape sigur anormal, iar înregistrarea nu va ajuta nici diagnosticul cauzei, nici tratamentul ulterior. EEG este totuși util pentru a diferenția diferitele tipuri de criză. Uneori pot să apară confuzii între tulburările de conștiință din absențele tipice și cele din crizele parțiale complexe. Examinează concomitent cu ajutorul EEG (în care descărcarea de tip vârf-undă apare numai în primul caz), poate să facă distincția clară între cele două tipuri de criză. Aceasta are



valoare nu numai pentru alegerea terapiei corecte (vezi mai jos) dar și pentru prognostic.

Înregistrările prezentate în fig. 4.3 și 4.4 arată anomalii indubitabile. Marea majoritate a înregistrărilor arată însă modificări mult mai greu de interpretat. Există pericolul unei superinterpretări, când asimetrii minore ale ritmului EEG temporal sunt considerate a avea valoare diagnostică. Trebuie clar înțeles că EEG nici nu confirmă nici nu infirmă diagnosticul de epilepsie. Înregistrarea poate fi normală la unii bolnavi cu epilepsie sigură. Alteori, medicul poate pune diagnosticul de epilepsie pe anomalii marginale ale EEG. Dacă înregistrarea prezintă o activitate paroxistică clară, atunci ea aduce un aport considerabil la diagnostic. Dacă înregistrarea demonstrează numai un ușor exces de unde lente, și raportul spune că înregistrarea este "compatibilă cu epilepsia", nu se adaugă nici un element suplimentar în elucidarea diagnosticului.

Efectuarea de înregistrări în serie este rareori indicată. Ameliorarea controlului acceselor nu se însoțește întotdeauna de o îmbunătățire a activității EEG. Pe de altă parte, anomalii EEG la adulți nu s-au dovedit un semnal sigur pentru reapariția crizelor sau pentru stoparea terapiei anticonvulsivante, deși la copii recăderea este mai sigură dacă persistă anomalii EEG la oprirea administrării anticonvulsivantelor.

Oricare i-ar fi limitele, EEG este singura metodă disponibilă pentru a înregistra funcția creierului. Studiile folosind izotopii radioactivi generați de ciclotron (tomografia prin emisie de pozitroni-PET scanning) prezintă un mare interes deoarece pot oferi imagini și măsurători directe ale tulburărilor metabolismului cerebral în diferite arii. Datorită necesității unui ciclotron, tehnica este mai rar disponibilă, metoda fiind restrânsă practic la un număr de centre de cercetare.

În unele centre, tehnica s-a dovedit utilă pentru localizarea focarelor epileptice înainte de intervenția operatorie; focarul este de obicei hipermetabolizant în cursul crizelor și hipometabolic în perioada interictală. Mai accesibilă este tomografia computerizată prin emisie de fotoni (SPECT scanning), care reflectă în mare variațiile geografice ale fluxului sanguin; și prin această metodă se pot identifica ariile hipometabolice.

În prezent, imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) este cea mai bună metodă pentru a detecta anomalii structurale cerebrale. Pe măsură ce scannerele sunt tot mai accesibile, devine dificil de decis care pacienți trebuie tomograftați și care nu. În mod clar, orice pacient cu crize instalate recent și simptomatologie neurologică necesită o tomografie, deoarece crizele pot reprezenta o manifestare a unei anomalii structurale. De asemenea, un pacient ale cărui crize par greu de controlat, sau ale cărui crize își schimbă brusc aspectul, merită o tomografie. După cum am menționat, o mare parte dintre bolnavii de epilepsie prezintă crize datorate unei anomalii structurale a creierului.

RMN este desigur accesibilă numai în țările dezvoltate. Tomografia computerizată (CT) este mai accesibilă și poate arăta multe cauze organice ale epilepsiei – tumori, infarcte etc. Totuși, sensibilitatea RMN în detectarea leziunilor mici este atât de copleșitoare încât nu există nici o justificare pentru preferarea CT, atunci când ambele tehnici sunt disponibile. Aceasta mai ales pentru investigarea crizelor parțial complexe de lob temporal, unde CT produce confuzii prin efecte de volum parțial, unii pixeli conținând mixturi de informație de la creier și os (din fosa mijlocie) sau de la creier și lichidul cefalorahidian.

Alte tipuri de examinare radiologică mai sunt încă ocazional folosite în unele centre dar par astăzi realmente irelevante. Radiografiile de craniu nu pot oferi mare lucru. Pneumoencefalografia este azi desuetă. Arteriografia poate fi indicată dacă

tomografia a pus în evidență existența unui angiom sau o tumoră ce trebuie extirpată.

Nu este prea obișnuit ca unele teste sanguine să elucideze etiologia epilepsiei la adult. Ocazional, o dozare a alcoolului sanguin sau un test serologic pentru sifilis pot aduce unele informații utile. De asemenea, dozările glucozei, calciului, magneziului sau metabolismului proteic la copii pot fi relevante în unele cazuri.

Puncția lombară este rareori necesară în investigarea epilepsiei însăși, deși ea poate fi justificată dacă accesul apar pe fondul unei suspiciuni de meningită sau de altă boală acută.

Examinarea histologică directă a țesutului cerebral nu se efectuează în mod obișnuit, deși poate fi justificată în cazuri excepționale. Biopsia unor leziuni cutanate asociate cu scleroza tuberoasă sau neurofibromatoza poate confirma diagnosticul. Biopsia rectală poate fi utilă, în cazul în care lipide anormale sunt depozitate în neuronii din plexurile submucoase.

## Tratamentul epilepsiei

### Prescrierea drogurilor antiepileptice

În tabelul 4.5 sunt listate șapte principii utile ale terapiei anticonvulsivante. Primul punct privește decizia aplicării tratamentului. Nu rareori întâlnim pacienți cu crize foarte rare, la intervale de 3-7 ani, și în aceste condiții mulți dintre ei preferă, în mod foarte rațional, să nu folosească nici o medicație.

**Tabelul 4.5. Cele 7 principii ale terapiei antiepileptice**

1. Considerați decizia: trebuie administrate drogurile antiepileptice
2. Alegeți un drog, ținând cont de următorii factori:
  - tipul crizelor
  - vârsta
  - posibila existență a sarcinei
  - interacțiunea cu alte droguri
  - prețul
3. Administrați un singur drog, cu excepția unor cazuri deosebite
4. Începeți aplicarea drogului ales cu doze moderate
5. Dați informații complete pacientului, privind numele preparatului și alternativele sale comerciale, schema tratamentului, dozajul, modificările de dozaj planificate, precum și efectele adverse
6. Monitorizați tratamentul:
  - informați subiectul asupra datei și locului consultației următoare
  - monitorizați frecvența crizelor
  - monitorizați efectele secundare ale drogului
  - monitorizați nivelul sanguin al drogului
7. Decideți metodologia pentru oprirea tratamentului

Efectele crizelor frecvente asupra angajării în serviciu sau obținerii permisului de conducere auto pot influența subiectul în această privință.

Mulți pacienți merg la doctor după prima lor criză tonico-clonică și acesta trebuie să decidă dacă este bine să prescrie tratamentul antiepileptic în acest stadiu. Numeroase cercetări au arătat că majoritatea celor care fac o primă criză epileptică o vor avea și pe a doua în 1-2 ani (fig.4.7). Riscul maxim este în primele săptămâni, după cum reiese din panta abruptă a curbei prezentate. Figura demonstrează, de asemenea, că tratamentul poate reduce riscul, o observație confirmată ulterior de un studiu efectuat în Italia. Totuși, mulți pacienți preferă să încerce șansa abținerii de la droguri. Majoritatea acceptă însă tratamentul după următoarele crize, dacă acestea au efecte serioase asupra vieții și muncii lor.



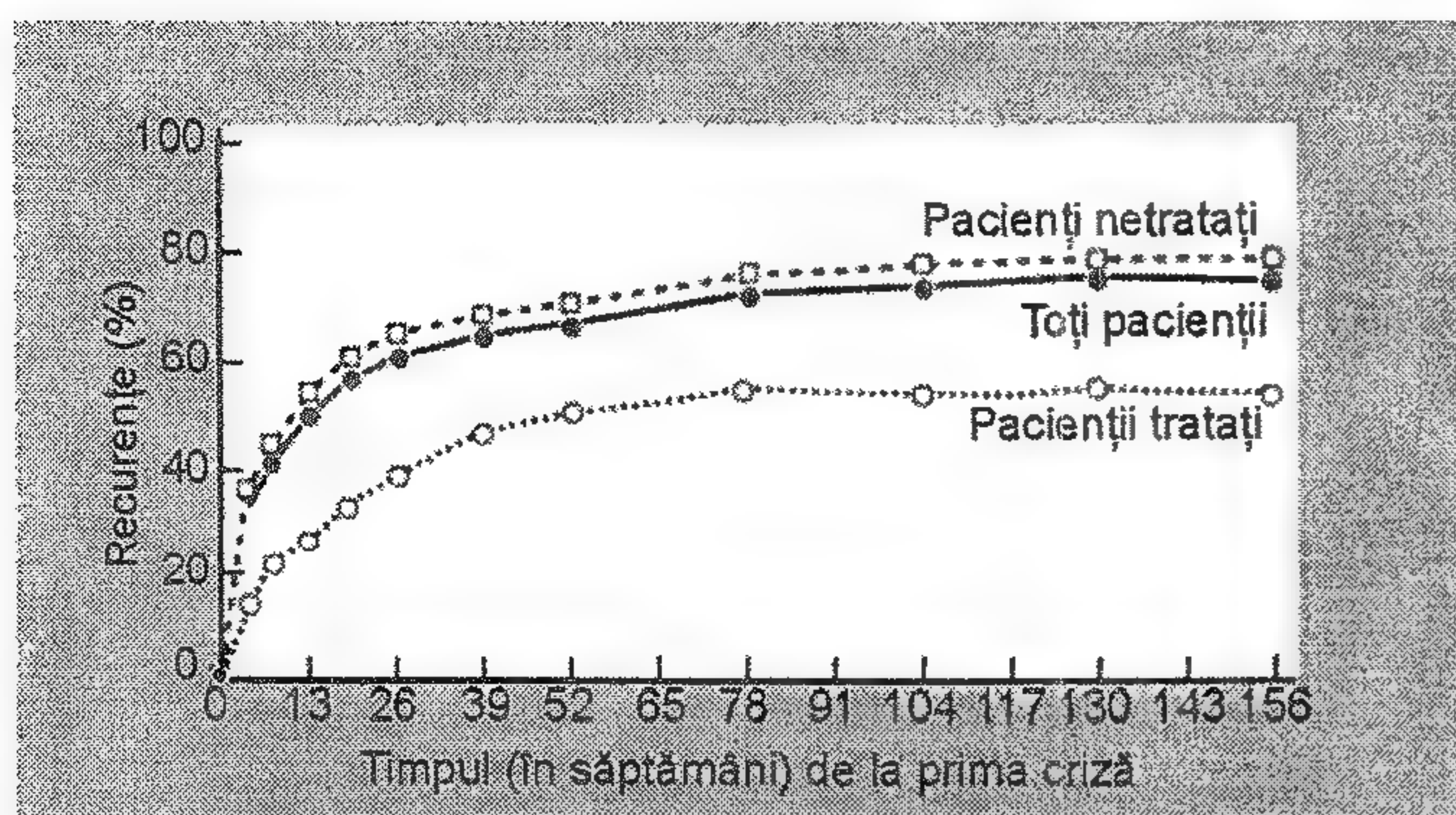


Fig. 4.7. Probabilitatea recurenței crizelor după un prim atac de epilepsie.

## Alegerea drogului antiepileptic

Primul factor de care trebuie ținut cont este tipul crizelor. Este necesar ca tipul de criză să fie diagnosticat corect, folosind în combinație date anamnestice și EEG. Tabelul 4.6 prezintă drogurile anticonvulsivale de elecție în diferite tipuri de epilepsie, dozele zilnice uzuale pentru adult și nivelul sanguin eficace.

## Droguri de primă linie

### Carbamazepina

Acest drog a fost introdus la începutul anilor 60 și a primit o utilizare crescândă în tratamentul crizelor parțiale sau al celor tonico-clonice cu debut focal. Este relativ lipsit de efecte secundare. Puțini pacienți prezintă o erupție cutanată câteva zile după administrare. S-au descris, de asemenea, foarte rar cazuri de depresie medulară. Sedarea este relativ ușoară. Există o relație aproape lineară între doza orală și nivelul sanguin, ceea ce înseamnă că doza orală poate fi crescută în raport cu nivelul sanguin testat anterior, fără un pericol semnificativ de intoxicație.

### Valproatul de sodiu

Acesta a devenit drogul de elecție pentru epilepsia primară generalizată (absențe tipice și accese tonico-clonice asociate cu absențe tipice). Este probabil la fel de eficient ca și fenitoina sau carbamazepina în tratamentul crizelor parțiale și secundar generalizate.

Drogul trebuie introdus, ca toate medicamentele anticonvulsivale, într-o doză relativ mică și crescut până la maximum 2,5 g zilnic. Mulți pacienți sunt controlați terapeutic cu doze mai mici. Există, astăzi, dovezi că efectul clinic nu depinde de fapt de nivelul sanguin, care oricum fluctuează accentuat după administrare. Cauza acestei lipse de corelație între observațiile farmacocinetice și cele clinice nu a fost elucidată, existând doar unele sugestii:

- 1) pătrunderea lentă a acidului valproic la locul de acțiune;
- 2) acumularea unui metabolit activ cu timp de înjumătățire mai lung decât al acidului valproic;
- 3) drogul își exercită acțiunea indirect printr-o serie de procese biochimice, iar acumularea sau epuizarea compușilor intermediari este afectată numai gradat.

Valproatul de sodiu este relativ inofensiv, dar este posibil ca un mic număr de pacienți să dezvolte o insuficiență hepatică acută.

Este greu de prevăzut care pacient o va face, dar este clar că drogul trebuie evitat la cei cu antecedente hepatice, iar producătorii recomandă efectuarea unor teste hepatice înainte de a crește doza. Mai poate să apară o creștere nedorită în greutate. În doză mare, drogul poate induce tremor, dar acesta dispare repede la reducerea dozei. Chiar și la doze medii, un efect secundar posibil este rădarea părului. Din fericire, părul crește la loc, chiar dacă se continuă administrarea, dar părul nou-crescut poate fi neobișnuit de creț.

### Fenitoina

Este un drog de succes în tratamentul crizelor tonico-clonice și în măsură mai mică al crizelor parțiale. Deoarece enzimele responsabile de hidroxilarea fenitoină pot fi saturate, o creștere mică a dozei de fenitoină poate genera creșteri bruște ale nivelului sanguin. Din această cauză, este relativ dificil a se prescrie o creștere adecvată a dozei în zona pragului sanguin superior, deși astăzi, când experiența este mai mare, aceasta se poate realiza în mod curent. Au fost publicate îndreptare pentru a ajuta aceste calcule. Fenitoina prezintă dezavantaje semnificative la tineri. Produce hirsutism, asprirea feței, hipertrofia gingiilor, acnee. Efecte secundare mai neobișnuite rezultă din creșterea nivelului hepatic al enzimelor hidroxilante. Aceste enzime nu hidroxilează numai fenitoina, ci și hormonii steroizi, inclusiv vitamina D. Poate rezulta uneori osteomalacie dacă subiectul are o expunere redusă la soare sau o piele pigmentată. Estrogenii din pilulele contraceptive pot fi de asemenea hidroxilați în exces, ducând la o protecție contraceptivă inadecvată. Fenitoina poate produce de asemenea roșirea pielii (*rash*). Supradoza poate induce o sedare pronunțată, uneori sindrom cerebelos. Tremorul, ataxia și nistagmusul sunt caracteristice. O altă manifestare neobișnuită a intoxicației este coreea. Administrarea prelungită a fenitoină poate induce o neuropatie, degenerescență cerebeloasă și retracții tendinoase Dupuytren. În ciuda acestei liste alarmante, se știu astăzi multe despre acest drog, nivelurile sanguine sunt relativ ușor măsurabile și, în multe cazuri, epilepsia poate fi controlată cu doze relativ modeste. Totuși, majoritatea neurologilor cred că fenitoina nu este un drog de primă elecție pentru tratarea epilepsiei la femeile tinere, din cauza hirsutismului, acneei și riscului crescut de ineficiență a contraceptivelor.

## Alte droguri

### Fenobarbitalul

Fenobarbitalul este indubitabil un drog anticonvulsiv eficient, și merită a fi încercat dacă alte droguri au eșuat în controlul crizelor. Totuși, nu este în mod sigur un drog de primă elecție, deoarece pacienții mai vârstnici pot deveni deprimați și confuși, iar copiii excitabili și iritabili. Cei de vârstă mijlocie spun adeseori că se simt neplăcut de sedați chiar la dozele medii.

### Lamotrigina

Atunci când este adăugată la un tratament anterior cu drogurile clasice, aplicarea ei va produce o reducere utilă a frecvenței crizelor (>50%) la 25% dintre pacienți. Totuși, starea unora dintre pacienți, în special a celor cu mioclonii frecvente, se poate deteriora la aplicarea acestui medicament.

Doza inițială optimă pentru adult este de 100mg/zi, ea putând crește la 500 mg/zi (mai puțin dacă pacientul este tratat cu valproat de sodiu). Reacțiile adverse includ erupțiile cutanate, sedarea și, uneori, o neașteptată exacerbare a crizelor, îndeosebi a celor mioclonice.



Tabelul 4.6. Droguri de elecție în tratamentul anticomital în funcție de tipul crizelor

Tipul crizelor	Drogul anticomital de elecție	Nivelul terapeutic sanguin $\mu\text{mol/l}^a$	Doza zilnică tipică pentru adult mg
Absențele tipice ( <i>petit mal</i> )	Valproat de sodiu (Ethosuximide Clonazepam)	285 - 700	1500 1000 2
Crize mioclonice și akinetice	Valproat de sodiu (Nitrazepam Clonazepam)		1500 10 2
Crize tonico-clonice ( <i>grand mal</i> ) în asociație cu absențe tipice ( <i>petit mal</i> )	Valproat de sodiu (Fenitoin Fenobarbital)	30 - 80 65 - 170	1500 300 90
Crize tonico-clonice ( <i>grand mal</i> ) în asociație cu crize parțiale sau crize parțiale izolate	Carbamazepin Valproat de sodiu Fenitoin Vigabatrin Lamotrigină Gabapentin	17 - 42 30 - 80	600 300 3000 300 1200
Spasme infantile	ACTH/prednisón Nitrazepam Vigabatrin		

<sup>a</sup>Nivelurile sub care efectele nu pot apărea și peste care sunt posibile efectele toxice. Dozarea benzodiazepinelor și valproatului nu sunt necesare deoarece nu există o relație clară între efectul terapeutic și nivelul sanguin. Dozarea lamotriginei, vigabatrinei și gabapentinului nu se efectuează încă în mod obișnuit.

### Vigabatrina

Acesta este un alt drog nou, care are un efect util asupra bolnavilor cu epilepsie intratabilă. Aproximativ 50% dintre pacienți vor suferi o reducere a frecvenței crizelor cu 50%. Doza de întreținere medie este de 1500 mg, de două ori pe zi. Studiile mai vechi au arătat că la câine și șobolan (nu și la maimuță) substanța poate induce un edem intramielinic extins.

### Gabapentinul

Acest drog are, de asemenea, efecte benefice asupra frecvenței crizelor parțiale, rezistente la alte droguri. Reacțiile adverse includ sedarea, amețea, tremorul și neliniștea.

### Primidona

Primidona este un anticomital eficace. Aceasta decurge probabil din faptul că drogul este metabolizat în fenobarbital, deși un alt metabolit (phenil-etil malonamida) are, de asemenea, activitate antiepileptică. Dacă se alege primidona, tratamentul trebuie început cu o doză mică, și crescut treptat pentru a nu induce o sedare severă. Chiar și la un sfert de tabletă de 250 mg (de două ori pe zi), nu este suficient de precaută inițierea tratamentului la un adult.

### Ethosuximidul

Ethosuximidul este un drog folositor în epilepsia de tip absențe. La unii pacienți poate precipita apariția de crize tonico-clonice. A fost înlocuit în general cu valproatul de sodiu.

### Clobazamul

Clobazamul este o benzodiazepină cu oarecare succes în tratarea crizelor parțiale complexe. Din nefericire, efectele lui par a fi de scurtă durată în sensul că ele se erodează în timp.

### Clonazepamul

Clonazepamul este o benzodiazepină folosită uneori în tratamentul epilepsiei severe la copii, deși efectul sedativ este neplăcut de puternic. Poate fi eficient în epilepsia mioclonică atunci când alte droguri au dat greș.

### Nitrazepamul

Această benzodiazepină poate fi eficientă în controlul secuselor mioclonice dacă acestea sunt singurele manifestări epileptice rămase după o epilepsie primar generalizată.

### Diazepamul

Deși este eficient în tratamentul statusului epileptic (vezi mai jos), medicamentul nu este eficient în tratamentul de durată.

### Corticosteroizii

Sunt folosiți numai în tratamentul sindromului West.

### Utilizarea drogurilor antiepileptice

Cunoașterea mai bună a farmacokineziei diverselor droguri anticomitiale a permis utilizarea lor rațională. Cunoașterea timpului de înjumătățire a fenobarbitalului, fenitoinei și primidonului au permis aplicarea necesarului zilnic de drog într-o singură doză înainte de culcare. Timpul de înjumătățire al carbamazepinei este semnificativ mai scurt, ceea ce impune fragmentarea dozei zilnice în trei sau patru doze. Deoarece doza din timpul zilei este deseori uitată de copii sau de cei cu activități diurne, este rațional ca ea să fie înlocuită cu un drog cu acțiune mai prelungită. Valproatul are aparent un timp de înjumătățire seric relativ scurt, dar, după cum s-a arătat, timpul de înjumătățire biologic este mult mai lung.



Tabelul 4.4 prezintă și alți factori, în afară de tipul crizelor, care trebuie luați în considerare la alegerea unui drog antiepileptic. Din fericire, prețul nu este, în general, o problemă cu aceste droguri, deși valproatul este destul de scump. Tratamentul pe un an cu 1500 mg zilnic costă 170 de lire sterline, comparativ cu 3 lire sterline cât costă tratamentul cu fenitoină, dată în doze de 300 mg pe zi. Cele trei droguri introduse recent (Lamotrigina, Vigabatrina și Gabapentinul) sunt semnificativ mai scumpe decât drogurile vechi, dar, la pacienții sensibili, ele pot produce o îmbunătățire notabilă a calității vieții.

Posibilitatea sarcinii trebuie luată în considerare la prescrierea unor droguri antiepileptice. Valproatul de sodiu produce efecte teratogene la animal, astfel că trebuie folosit numai dacă efectele benefice în epilepsia severă, rezistentă la alte droguri, depășesc riscurile de teratogenitate. S-a arătat că femeile epileptice care utilizează fenitoina sunt de 2-3 ori mai expuse la a naște un copil anormal decât alte femei. Riscul apariției unei boli congenitale de cord este de 4 ori mai mare, iar cel pentru anomalii ca buză de iepure sau gură de lup este de 8 ori mai mare. Riscurile malformațiilor fetale trebuie cântărite cu riscurile epilepsiei necontrolate pentru mamă și făt. Cum orice leziune fetală apare în primele săptămâni de sarcină, poate chiar înainte ca mama să realizeze că este însărcinată, decizia întreruperii tratamentului este destul de complicată. În acest caz, mama poate continua tratamentul antiepileptic cu doze medii, pentru a se proteja pe sine și a proteja copilul față de riscurile epilepsiei.

Nu există încă dovezi clare că sarcina însăși crește frecvența crizelor epileptice, deși modificările hormonale pot avea influență asupra captării drogurilor antiepileptice. De aceea, epilepsia nu este niciodată un indicator virtual pentru întreruperea sarcinii, deși există destule semnale sociale că mamele cu multe crize au dificultăți în îngrijirea copiilor.

Un singur drog antiepileptic trebuie aplicat inițial în tratamentul epilepsiei; acest drog trebuie crescut apoi în cantitate până la atingerea nivelului seric eficient sau până la controlul epilepsiei. Numai dacă acest drog nu reușește să controleze crizele trebuie încercat un alt drog, și aceasta mai întâi izolat decât în combinație. Interacțiunile dintre drogurile antiepileptice sunt complexe. De exemplu, nivelul sanguin al carbamazepinei este semnificativ redus când se administrează asociat fenitoină sau fenobarbital. Există, de asemenea, interacțiuni importante între drogurile anticonvulsive și alte droguri, mai ales hormonii steroizi sau anticoagulantele.

Tabelul 4.5 atrage atenția asupra necesității de a oferi pacienților informații asupra numelui și numelor alternative ale drogurilor administrate și asupra manevrării dozelor. Confuzia poate fi mare, astfel încât merită să se alcătuiască scheme de tratament cu datele modificărilor planificate și să se atragă atenția pacienților că se poate obține un control al epilepsiei mai ales atunci când se respectă instrucțiunile primite. Este greu de spus cât de mult trebuie avertizat bolnavul asupra reacțiilor secundare ale tratamentului. Lista completă a efectelor adverse ale fenitoinii este atât de alarmantă încât mulți pacienți ar refuza să o folosească, nerealizând cât de rare sunt aceste efecte adverse. Totuși, principalele efecte trebuie desigur menționate; în special femeile trebuie avertizate asupra protecției reduse oferite de contraceptivele orale la administrarea de fenitoină. Drogul induce enzime hidroxilante hepatice care inactivează, de asemenea, hormonii steroizi.

Cum mulți pacienți epileptici ajung să fie internați în spital, este important de știut ce responsabilități revin în tratament neurologului și medicului generalist. Lipsa acordului pacientului se datorează mai frecvent lipsei de comunicare decât "neascultării" din partea bolnavului. Pacientul trebuie informat că nu este cazul să intre în panică dacă una sau două doze dintr-un antiepileptic cu

acțiune prelungită au fost omise. Drogul se metabolizează atât de lent încât doza respectivă poate fi suplinită a doua zi.

Deși metoda duce la acumularea unor informații redundante, este util de a cere pacienților să-și noteze frecvența, tipul și severitatea crizelor, astfel încât să poată fi observate ameliorările rezultate din schimbarea medicației. Cum crizele pot adeseori să apară întâmplător, fără cauze precipitante, și uneori grupate, nu există metode statistice pentru a clasifica schimbările în frecvența crizelor. Probabil că cea mai bună metodă rămâne cea a aprecierii cumulative (număr de crize/perioade).

O chestiune la care pacienții doresc adesea răspuns este dacă și când pot întrerupe tratamentul. Aceasta depinde în mod clar de gradul de control al crizelor, dar dacă apare un control imediat, mulți clinicieni sunt de părere că medicația antiepileptică trebuie continuată încă aproximativ 3 ani. Majoritatea celor ale căror crize au încetat văd în aceasta punctul final al unei cure, iar alții sunt în mod rațional îngrijorați de posibilele efecte pe termen lung ale medicației. Din nefericire, chiar dacă se respectă acest termen (de 3 ani), unii pacienți vor recădea în momentul încetării tratamentului. Crizele de tip absență din copilărie au în general un prognostic bun dacă se întrerupe tratamentul după 3 ani de absență a crizelor. Invers, cei cu epilepsie juvenilă mioclonică pot continua să prezinte crize sporadice, uneori separate prin perioade lungi de câțiva ani, în tot cursul vieții. În general, durata lungă a bolii și a tratamentului (exceptând cazul absențelor), continuarea prezentării crizelor sub tratament și necesitatea utilizării mai multor droguri antiepileptice sunt factori nefavorabili pentru întreruperea tratamentului. În schimb, lungimea perioadei de remisie sub droguri, înaintea întreruperii administrării acestora, este considerată drept factor favorizant. Aceste date provin dintr-un studiu, efectuat pe un eșantion de pacienți aleși la întâmplare, realizat de Medical Research Council sub conducerea lui Chadwick. Rolul EEG în prezicerea recăderilor este controversat, dar, cel puțin în copilărie, EEG anormală înainte de sevraj pare să anunțe o probabilitate mai mare de recădere. Majoritatea celor care recad prezintă asemenea anomalii în primul an după sevraj. Adeseori, subiectul recade la foarte scurt timp după întreruperea tratamentului, sugerând că efectul obținut era datorat unei doze foarte mici de drog, normal considerată inadecvată pentru controlul epilepsiei.

Există și factori care încurajează pacientul să continue a lua droguri mai degrabă decât să le întrerupă. De exemplu, încercarea de sevraj poate fi dezastruoasă dacă ea are ca rezultat pierderea unui permis de conducere. Dacă decizia de a întrerupe medicația a fost luată, atunci pare logică reducerea progresivă a dozelor, pe o perioadă de mai multe luni.

## Status epilepticus

Ocazional, crizele pot să apară una după alta, fără pauze. Dacă ele sunt reprezentate de crize generalizate tonico-clonice, cu convulsii majore ce apar secvențial, fără intervale libere, pacientul este supus riscului unui deces prin insuficiență cardiorespiratorie. Este necesar controlul imediat al acestor crize. Deși diazepamul (Valium) este inefficient în tratarea de zi cu zi a epilepsiei, el reprezintă un tratament foarte eficient pentru stoparea unui status epilepticus. Diazepamul sau drogurile similare: lorazepam, clonazepam, trebuie administrate intravenos imediat ce devine clar că subiectul prezintă crize subintrante, fără remisie. Doza optimă de diazepam este de 10 mg administrate în 2-5 minute. La o administrare mai rapidă poate apărea o depresie respiratorie. Alternativ, poate fi administrată intravenos o doză de 4 mg de lorazepam. Tratamentul acesta, prompt efectuat, poate opri un status epilepticus. Dacă crizele reapar, la un anumit timp după administrare, tratamentul poate fi repetat de 1-2 ori. Dacă și aceste încercări



eșuează, există mai multe soluții posibile. Se poate injecta fenitoină intravenos la o doză de 18 mg/kg cu o viteză mai mică de 50 mg/minut. Această doză poate fi aplicată chiar și la un pacient aflat sub tratament cu fenitoină. Alternativ, se poate folosi perfuzia cu diazepam, lorazepam sau clonmetiazol. Este bine să fim familiarizați cu una din aceste tehnici. Dacă și după acest tratament crizele continuă, pacientul trebuie anesteziat cu propofol sau thiopental și ventilat artificial 12-24 ore după ultima criză înregistrată electric. Un monitor al funcției cerebrale, un fel de EEG comprimată, este extrem de util în îngrijirea și supravegherea acestor bolnavi.

Există, de asemenea, un status de crize de tip absență sau crize de lob temporal, caz în care nu apar crize convulsive ci doar o stare confuzională a cărei origine nu este ușor de recunoscut. Principiile de tratament sunt foarte asemănătoare cu cele amintite anterior și este necesar din nou controlul EEG. Epilepsia motorie subintransantă este cunoscută drept *epilepsia partialis continua* și este, deseori, extrem de greu de controlat, ea continuând multe zile fără o tulburare semnificativă a conștiinței.

### Alte forme de tratament

Există și alte metode de tratare a epilepsiei decât folosirea drogurilor antiepileptice. În cazurile în care factorii precipitanți, cum ar fi televiziunea, au fost clar stabiliți, pacienții trebuie sfătuiți să le evite. Totuși, sunt relativ puține ocazii în care factorii declanșatori pot fi clar identificați.

Copiii epileptici care răspund la dozele moderate de anticonvulsivante pot beneficia de o dietă cetogenă. Aproximativ 70% din necesarul caloric este oferit sub formă de uleiuri conținând trigliceride cu lanț mediu, restul fiind constituit din proteine și hidrați de carbon cu supliment de vitamine.

Cazurile refractare la tratamentul medicamentos pot beneficia de tratamentul chirurgical. Frecvent refractară la medicație este epilepsia de lob temporal și se consideră că mulți pacienți din această categorie ar putea beneficia de intervenția chirurgicală. Înregistrările EEG prelungite și repetate trebuie să arate dacă leziunea epileptică este limitată la un lob temporal, deoarece lobectomia temporală bilaterală nu este posibilă, ea fiind urmată de un sindrom amnestic sever. În operația originală, porțiunea anterioară constând din 5 cm din lobul temporal este amputată în bloc, extirpându-se astfel uncusul, amygdala și hipocampus anterior. Studiile histologice ale acestor structuri amputate au avansat cunoștințele privind geneza epilepsiei de lob temporal. Scleroza medio-temporală a fost leziunea cel mai frecvent descoperită, deși uneori au apărut și tumori mici, anterior neidentificate sau hamartoame sau chiar simple agregate de neuroni giganti cu aspect anormal. Recunoașterea tot mai frecventă a unor asemenea arii displazice, împreună cu metodele tot mai rafinate pre- și intraoperatorii de înregistrare electrofiziologică, au determinat neurochirurgii să efectueze operații din ce în ce mai limitate, restrânse la amygdală sau hipocampus.

Epilepsia focală poate fi generată din diverse structuri cerebrale și, ocazional, excizia unui focar cortical, datorat unui angiom sau a unei cicatrice posttraumatice, a putut avea ca efect controlul unor crize anterior refractare la medicație.

O altă abordare neurochirurgicală constă în a produce leziuni stereotaxice în substanța albă care mediază descărcările de la diencefal la scoarța cerebrală. S-au produs leziuni cu oarecare succes în talamusul lateral sau în câmpul subtalamic al lui Forel, în încercarea de a preveni generalizarea descărcărilor paroxistice.

Au fost efectuate, de asemenea, studii asupra capacității terapiei *biofeedback* de a readuce EEG la normal. Deși nu există dubii că subiecții pot învăța să-și crească proporția de ritm *alfa*, problema dacă aceasta modifică frecvența crizelor este mai puțin elucidată. Deși cercetări suplimentare în acest domeniu sunt în mod clar justificate, părerea generală este că terapia *biofeedback* este prea costisitoare în termeni de timp și de echipament folosit.

## Prognosticul și complicațiile epilepsiei

### Prognostic

Pesimismul în ceea ce privește prognosticul epilepsiei derivă din studiile spitalicești. În studiile de urmărire efectuate în afara spitalelor, în comunitățile umane, prognosticul este mult mai favorabil. Figura 4.8 arată posibilitatea bolnavilor de a parcurge 5 ani consecutivi fără crize. Se poate vedea că 6 ani după diagnostic (curba superioară) 42% din subiecții investigați au îndeplinit această condiție. Este necesar de a vorbi în termenii unei remisiuni de 5 ani în loc de "vindecare" deoarece, ca și în cazul cancerului de sân, o recădere după mulți ani este oricând posibilă. Curbele din fig. 4.8 se turtesc cu trecerea timpului. Aceasta înseamnă că dacă remisiunea nu s-a produs în primii ani de la debut, remisiuni notabile ulterioare sunt mai puțin probabile. De exemplu, deși probabilitatea netă de a obține 5 ani de remisie în primii 10 ani este de 65%, pentru pacienții care nu au prezentat o remisie în primii 5 ani, probabilitatea intrării în remisie în decurs de 10 ani este de numai 33%.

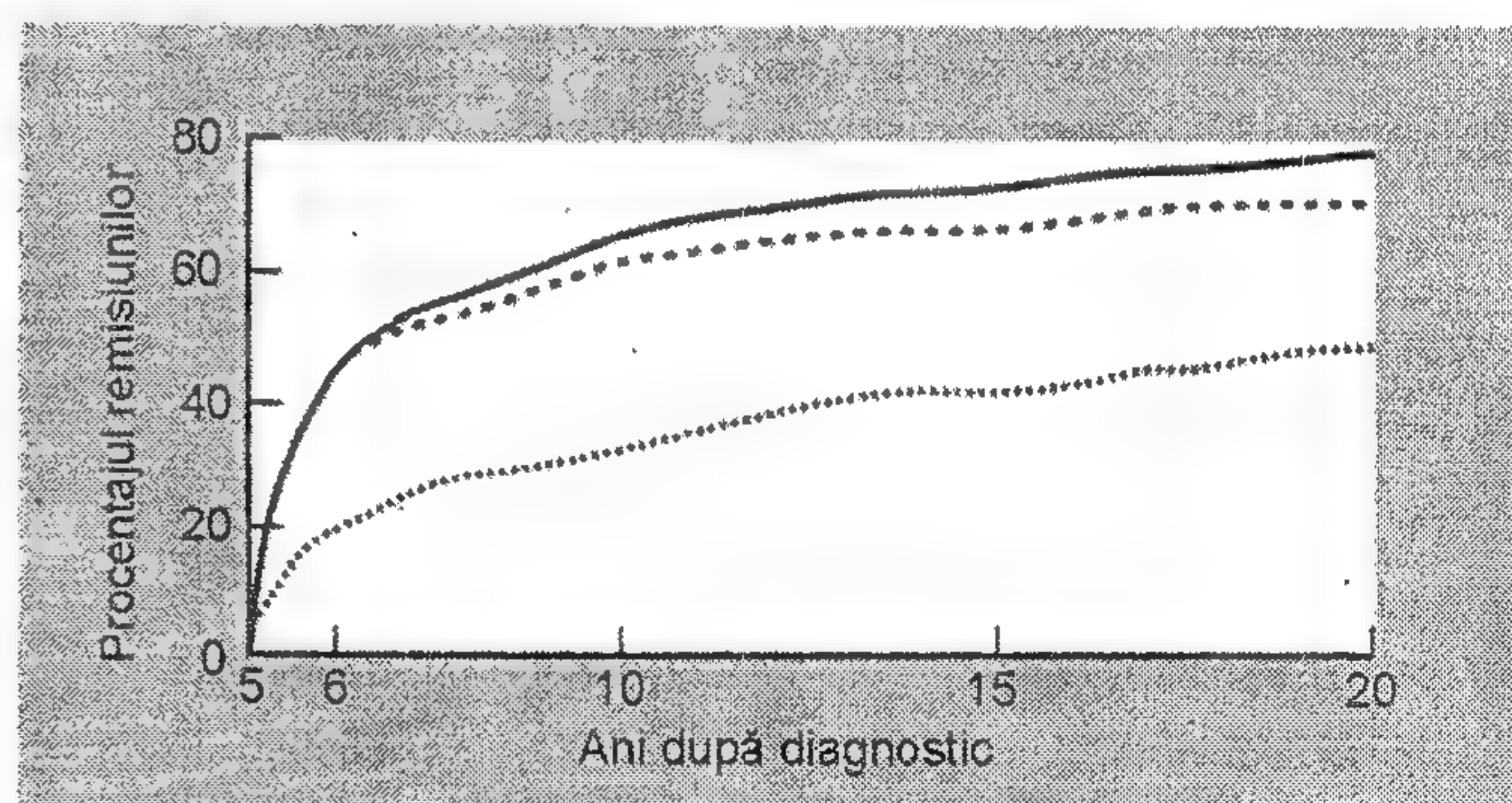


Fig. 4.8. Remisia epilepsiei. Curba superioară: probabilitatea de a menține bolnavul 5 ani consecutivi fără crize. La 6 ani de la debut, 42% din subiecți intră în această categorie. Curba medie: probabilitatea remisiunii, în orice moment, cel puțin în ultimii 5 ani. Diferența dintre primele două curbe este datorată recăderilor care apar după o remisie de 5 ani. Curba inferioară: probabilitatea de a prezenta perioade de remisie a crizelor pentru 5 ani la bolnavii netratați. În rezumat, la 20 de ani de la debut, 50% dintre bolnavi au avut perioade de remisie de cel puțin 5 ani fără terapie anticonvulsivantă. Alți 20% continuă să ia medicația anticonvulsivantă și sunt de asemenea fără crize. Accesele continuă să apară, în ciuda medicației, la 30% dintre bolnavi (Anneger, J.F., Hauser, W.H., Elveback, L.R. (1979), *Epilepsia*, 29, 729).

Unele condiții cum ar fi: combinația de crize parțiale complexe cu crize tonico-clonice, gruparea crizelor, leziunile care apar în cursul crizelor tonico-clonice, simptomele neurologice asociate, tulburările de memorie și învățare asociate sunt cunoscute a fi deosebit de nefavorabile din punct de vedere prognostic.



## Complicații

Există circumstanțe în care epilepsia este consecința unor alterări progresive, care pot avea o importanță mai mare decât epilepsia însăși. Totuși, există și unele complicații ce par asociate cu epilepsia în sine. Primele dintre acestea trebuie considerate tulburările psihice asociate cu epilepsia. Bolnavii cu crize frecvente au o reducere semnificativă a speranței de viață. Greutățile în obținerea unui serviciu și de obicei în conducerea auto reduc puterea de câștig, starea socială și securitatea financiară pe termen lung. Relațiile personale cu sexul opus pot fi deranjate de epilepsie. Nu e de mirare dacă mulți bolnavi de epilepsie sunt nefericiți, deprimați. Sinuciderile sunt de aproximativ 5 ori mai frecvente decât la restul populației.

Când epilepsia este de cauză prenatală, natală sau imediat postnatală, pot apărea defecte psihologice asociate de învățare sau hiperkinezie. Manifestări de psihoză similare cu cele din schizofrenia paranoidă pot apărea în epilepsia temporală. Unii pacienți cu epilepsie de lob temporal se plâng de pierderea libidoului și de impotență, care pot răspunde la tratamentul cu droguri anticonvulsivante.

Nu există dovezi care să demonstreze că accesele numeroase duc la demențiere. Totuși, episoadele prelungite și repetate de status epilepticus pot induce leziuni cerebrale permanente prin hipoxia aferentă.

## Aspectele sociale ale epilepsiei

Copiii epileptici trebuie să fie educați, pe cât posibil, laolaltă cu copiii normali. Sigur, dacă există dificultăți cognitive, copiii trebuie plasați în școli ajutătoare. Ocazional, copiii cu accese frecvente dar cu inteligență normală pot evolua mai bine în școli speciale pentru epileptici, unde personalul să fie antrenat în manevrarea acestor copii.

Restricțiile de activitate a copiilor epileptici trebuie să fie cât mai puține. Evident nu este înțelept să le permitem să înoate singuri sau să se cațare în sălile de gimnastică. La îmbăiere, nivelul apei din cadă trebuie să fie mic. Nu există pericole la practicarea sporturilor uzuale.

Restricțiile impuse adulților epileptici trebuie, de asemenea, să fie cât mai puține. De exemplu, mamele epileptice nu trebuie să-și spele copiii mici neasistate.

Problema obținerii unui permis de conducere auto este de asemenea importantă. Este necesară luarea în considerare, pe de o parte, a protecției pietonilor și, pe de altă parte, a nevoii pacienților a căror epilepsie este controlată de a beneficia de avantajele pe care le oferă șofatul. Reglementările diferă de la țară la țară, dar în Marea Britanie se cere a se demonstra absența crizelor pe o perioadă de cel puțin 1 an. Reguli mai stricte se aplică pentru șoferii de pe autobuzele publice și de pe vehiculele de transport.

Problemele privind angajarea apar frecvent. Evident, epilepticii nu trebuie să lucreze cu mașini grele sau la înălțime. Din nefericire, problemele apar mai frecvent din cauza incapacității patronilor de a realiza că marea majoritate a bolnavilor de epilepsie au numai ocazional crize și rareori la lucru. Ei nu acceptă responsabilitatea de a angaja un pacient suferind de epilepsie, nici măcar într-un birou sau spațiu comercial. Din această cauză, mulți bolnavi cu crize bine controlate își ascund suferința patronilor. În Anglia, legislația privind persoanele handicape (din 1944 și 1958) cere conducătorilor firmelor cu mai

mult de 25 de angajați să angajeze o cotă de 3% din funcționari din rândul celor înscrși în Registrul Persoanelor Handicapate.

*Notă.* Secțiunea de genetică a epilepsiilor a fost elaborată împreună cu dr. Mark Gardiner.

## Bibliografie

- Anderson, V.E., Hausner, W.A., Leppik, I.E., Noebels, J.L., and Rich, S.S. (1991). *Genetic strategies in epilepsy research*. Elsevier, Amsterdam.
- Annegers, J.F., Hauser, W. A., and Elveback, L.R. (1979). *Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy*. În: *Epilepsia* 20, 739-37.
- Goodridge, D.M.G. and Shorvon, S.D. (1983). *Epileptic seizures in a population of 6000. II Treatment and prognosis*. În: *British Medical Journal* 287, 645-7.
- Hart, Y.M., Sander, J.W.A.S., Johnson, A.L., and Shorvon, S.D. (1990). *National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure*. În: *Lancet* 336, 1271-4.
- Hauser, W.A. and Kurland, L.T. (1975). *The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967*. În: *Epilepsia* 16, 1-66.
- Hauser, W.A., Annegers, J.F., and Anderson, V.E. (1983). *Epidemiology and the genetics of epilepsy*. În: *Epilepsy* (ed. A.A. Ward et al.). Raven Press, New York.
- Hauser, W.A., Annegers, J.F., and Kirkland, L.T. (1991). *Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980*. În: *Epilepsia* 32, 429-45.
- Hauser, W.A., Annegers, J.F., and Kirkland, L.T. (1993). *Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1986*. În: *Epilepsia* 34, 453-68.
- Hopkins, A., Shorvon, S.D. and Cascino, G. (1995). *Epilepsy*. Chapman and Hall, London.
- Hopkins, A. and Scambler, G. (1977). *How doctors deal with epilepsy*. În: *Lancet* i, 183-6.
- Jennett, W.B. (1975). *Epilepsy after non-missile head injuries*. Heinemann, London.
- Sander, J.W.A.S., Hart, Y.M., Johnson, A.L., and Shorvon, S.D. (1990). *National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in general population*. În: *Lancet* 336, 1267-71.
- The First Seizure Trial Group. (1993). *Randomised clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure*. În: *Neurology*, 43, 478-83.

## 4.2. Sincopa

L.D.BLUMHARDT

(Traducerea: D.M. Psatta)

### Definiție

Sincopa este o scurtă pierdere de conștiență ce rezultă dintr-o scădere acută a fluxului sanguin cerebral (din grecescul *synkoptein*, a tăia, a rupe). Este cauza cea mai comună pentru apariția unor episoade recurente de tulburare a conștienței.



Fiziopatologie

Deși există o listă aparent nesfârșită de cauze și factori predispozanți (tabelul 4.7), secvența fenomenelor reflexe care, o dată declanșate, generează sincopa este relativ constantă. Pierderea conștienței (probabil datorată în ultimă instanță ischemiei trunchiului cerebral) derivă dintr-o reducere bruscă a perfuziei cerebrale cuplată cu insuficiența mecanismelor compensatorii, datorită fie unei reduceri reflexe a întoarcerii venoase la inimă, fie răspunsului inadecvat al inimii la necesități crescute care cer o creștere a debitului cardiac.

În leșinul comun (sincopa vazovagală), întoarcerea venoasă redusă este cauzată mai ales de o reducere bruscă a rezistenței vaselor periferice cu staționarea sângelui în abdomen și membrele inferioare. Apare în general o scădere asociată dar mai puțin importantă a frecvenței cardiace (de unde termenul de vazovagal atribuit inițial de Sir Thomas Lewis), iar la unii indivizi bradicardia reflexă sau chiar un bloc sinusal datorat hiperactivității vagale pot fi factorul dominant care reduce debitul cardiac (sincopa cardio-inhibitorie). Acesta este principalul factor al pierderii conștienței care apare la presiunea globilor oculari (reflexul oculocardiac). În sincopa prin tuse, presiunea intratoracică mare generată de tusea violentă (putând depăși 250 mm Hg) se transmite baroreceptorilor extratoracici, declanșând o cădere reflexă a debitului cardiac. Mecanisme similare stau la baza sincopelor asociate cu manevra Valsalva și contribuie la apariția sincopelor la defecație (care este rară). Mecanismele responsabile de sincopă de sinus carotidian includ hipersensibilitatea baroreceptorilor la nivelul sinusului afectat și posibile contribuții ale răspunsului vagal exagerat sau ale hipersensibilității nodului sinusal. În sincopele la înghițire, bradicardia vagală poate fi indusă de întinderea esofagului sau de stimuli foarte reci (sincopa la înghețată). La alți subiecți, răirea critică a ritmului cardiac poate fi indusă de destinderea rectului (proctoscopie, masaj prostatic). În sincopa la micțiune, mecanismul considerat este o combinație a pierderii bruște a reflexului vazopresor determinat de vezica plină, a hipotensiunii posturale și a tonusului vagal nocturn crescut.

Trăsături clinice

Mulți pacienți prezintă o secvență caracteristică de simptome premonitorii (presincopa). O descriere tipică include "amețeli", transpirații, greață, senzații de cald sau de frig și tulburare bilaterală a vederii. Mai pot să apară tinitus, zgomote în urechi, slăbiciune, salivatie crescută, nevoia de micțiune, vomă sau diaree. Aceste simptome pot evolua în orice combinație și unele sau chiar toate pot lipsi. Trebuie exclus vertijul elementar (elementul rotațional) care nu apare în sincopă. Un martor ocular poate descrie transpirația, neliniștea, căscatul excesiv, respirația superficială și paloarea facială. La unii indivizi, pierderea de conștiență este abruptă și fără aură, în timp ce la alții presincopa poate varia de la o perioadă scurtă de câteva secunde la o dezvoltare mai lentă de câteva minute. Când sunt avertizați, unii subiecți pot fi capabili să prevină sincopa așezându-se și ridicându-și membrele inferioare, dar mulți nu realizează această posibilitate, sau sunt incapabili de a o folosi la timp.

Dacă nu apare nici o corecție, urmează sincopa cu o pierdere bruscă de conștiență și cu pierderea tonusului muscular. În funcție de circumstanțe, pot să apară traumatisme. Dacă vezica este plină

poate apărea incontinență. În cursul atacului tonusul muscular este scăzut (nu apar rigiditatea, mușcarea limbii) iar pacientul zace de obicei nemișcat. La unii subiecți pot exista un tremor al pleoapelor și unele tresăriri ale membrelor. Pulsul este adeseori imperceptibil, dar poate deveni rapid sau lent. Dacă anoxia este profundă, pacientul poate voma sau poate fi dublu incontinent. Dacă efectul postural nu se compensează prin cădere, poate apărea o convulsie anoxică secundară (sincopa convulsivă) care este frecvent confundată cu epilepsia. Dacă nu se produce un traumatism cranian secundar (sincopa complicată), sau o criză tonico-clonică secundară, apare o recuperare rapidă a conștienței în 1–2 minute, fără confuzie sau dezorientare. Transpirația și paloarea datorate vasoconstricției cutanate pot persista mult timp după revenire. Dacă pacientul se ridică prea brusc, un nou episod sincopal poate apărea.

Tabelul 4.7. Cauzele sincopelor și factorii predispozanți/declanșatori

Leșinul comun (sincopa vazovagală)	Statul prelungit în picioare Schimbări posturale bruște Căldură, mediu sufocant Emoție Durere Oboseală extremă Alcool Foame
Hipotensiune posturală	Vârsta înaintată Convalescența Droguri Hipotensiune ortostatică
Mecanismul Valsalva	Instrumente de suflat Defecație Ridicare de greutate Micțiune nocturnă
Sincopa la micțiune	Alcool
Sincopa la tuse	Boli obstructive ale căilor respiratorii Fumat
Boala sinusului carotidian Aritmii cardiace cu sincopă	Ateroscleroză Suferința nodului sinusal Tachiaritmii Bradiaritmii
Cauze cardiace structurale	Cardiomiopatie hipertrofică Stenoză valvulară Pericardită (constrictivă) Mixom atrial
Crize anoxice (vagale) (nonepileptice) Hipovolemia	Durerea Emoția Hemoragia Pierdere proteică Pierdere acută de sodiu/apă Boala Addison Arsuri
Hipotensiune posturală, areflexivă (paralitică)	Diabet Polineuropatii Tabes dorsalis Sindromul Shy-Drager Droguri Tetraplegie
Metabolică	Hipoxie Hipoglicemie Anxietate
Hiperventilație Vertij	Boală vestibulară



## Variantele principale ale sincopei

### Sincopa vazovagală

Leșinul comun apare de obicei pentru prima oară în copilărie sau adolescență și reapare în condiții bine determinate (de exemplu după injecții, manevre dentare, la vederea sângelui, după emoții bruște, durere acută, șederi prelungite în picioare la adunări sau la biserică). Există aproape invariabil un element postural, leșinurile apărând în poziție ridicată sau șezând, rareori în poziție întins. Convalescența, privarea de somn, hipoglicemia, anemia, hipotensiunea posturală, drogurile, hemoragiile, bolile cardio-vasculare pot predispuce subiectul susceptibil la lipotimii. Deși există o recrudescență tardivă, trebuie interpretate cu precauție lipotimiile care apar *de novo* la subiecții în vârstă, deoarece sincopa poate fi modul de manifestare al unei aritmii cardiace (de controlat antecedentele privind leșinul în situații tipice).

Susceptibilitatea la lipotimie este foarte variabilă și unii indivizi vor prezenta sincopă numai în asociere cu factori declanșatori bine determinați. Diagnosticul este relativ simplu când o durere intensă de tipul colicilor abdominale, nevralgie glosfaringeană, migrenă, sau unele manevre diagnostice cum ar fi esofagoscopia, endoscopia, bronhoscopia, puncția venoasă sau examinarea rectală provoacă atacul. El poate fi mai dificil atunci când un episod de vertij sever datorat unei afecțiuni vestibulare induce evenimentul sincopal.

### Sincopa la micțiune

Apariția sincopei în timpul nopții, în cursul sau după o micțiune, este foarte caracteristică pentru acest tip de suferință care nu este o complicație a prostatismului cum s-a crezut, apărând mai frecvent la indivizi sănătoși, în a 3-a și a 4-a decadă. Unii dintre acești bolnavi suferă și de sincopă vazovagală. Bărbații mai în vârstă cu hipotensiune posturală și boli vasculare și rareori femeile tinere pot fi afectați de această condiție. Tratamentul constă în a recomanda șederea în timpul micțiunii de noapte și întârzierea ridicării după micțiune, deși aceste precauții nu sunt întotdeauna eficiente.

### Sincopa la tuse

Această suferință este de obicei asociată cu bolile obstructive ale căilor respiratorii și cu fumatul. Un atac de tuse sau chiar un efort simplu de a tuși este urmat de o cădere cu pierderea de scurtă durată a conștienței. În cursul acestei sincope pot să apară unele tresăriri, spasme, care trebuie diferențiate de epilepsie. Descrierea prezentată de martorii oculari este adeseori importantă. Tratamentul se adresează bolii respiratorii și unei educări a pacientului și rudelor acestuia în privința mecanismului sincopei și evitării ei. Leziunile din fosa cerebrală posterioară cu compresie bulbară pot declanșa fenomene asemănătoare.

### Sincopa de sinus carotidian

Aceasta reprezintă o cauză rară dar importantă de sincopă deoarece este potențial curabilă. Diagnosticul trebuie luat în considerare la acei pacienți ale căror lipotimii se asociază cu întoarcerea capului, purtarea unui guler strâmt, sau chiar presiunea

sau poziția din timpul bărbieritului, mai ales la bolnavii mai în vârstă cu boală aterosclerotică, hipertensiune sau diabet. Suferința mai poate apărea la pacienții cu tumori cervicale infiltrative sau după iradiieri cervicale. Criteriile de diagnostic sunt oarecum controversate. La acești bolnavi masajul unilateral al sinusului carotidian efectuat sub control EKG timp de 6 secunde poate produce un bloc cardiac sau oprirea inimii. Denervarea sinusului carotidian este de obicei un tratament eficient.

### Sincopel cardiace

Acestea pot fi împărțite în sincopă datorate unei obstrucții la pomparea sângelui din ventriculul stâng și din sincopă datorate tulburărilor de ritm cardiac. Incapacitatea de a crește debitul cardiac după necesități, în cursul exercițiului fizic sau al unui act sexual, se poate solda cu o sincopă în cardiomiopatia hipertrofică, stenoza aortică, pericardita constrictivă, insuficiența ventriculară stângă sau mixomul atrial. Totuși, mai frecvente sunt sincopel datorate aritmiei, chiar în prezența unor leziuni structurale ale cordului. Pierderea conștienței poate fi brutală, fără avertisment (de exemplu în blocul de conducere sau oprirea ritmului sinusal) sau pot apărea amețeli, palpitații, dispnee, durere toracică (de exemplu în tachiaritmie). Simptomele le pot mima îndeaproape pe cele din crizele parțial complexe care, la rândul lor, pot induce aritmii cardiace secundare. După o oprire tranzitorie a cordului poate apărea roșirea obrazilor în momentul reluării circulației. Aspectul clinic al pacientului, adesea bătrân, cu puls rar și atacuri sincopale a fost recunoscut de multă vreme (sindrom Adams-Stokes) și poate fi datorat unui bloc atrioventricular, tachicardiei ventriculare sau fibrilației. Atacuri similare mai apar în afecțiunile nodului sinusal (sindromul tachicardie-bradicardie) și în sindromul QT prelungit.

### Crizele anoxice reflexe (vagale)

Crizele anoxice reflexe sunt frecvent confundate cu epilepsia. În forma cea mai des întâlnită, un copil sau un adult tânăr prezintă lipotimii declanșate de traumatisme minore: starea se complică cu rigiditate, paloare, spasme și uneori incontinență. De obicei apare o recuperare rapidă, cu foarte slabă confuzie. Înregistrările simultane EKG și EEG arată că mecanismul apariției fenomenelor rezidă într-o asistolie cardiacă, urmată de apariția unor descărcări generalizate de unde lente supravoltate pe EEG (efecte anoxice secundare) fără manifestări iritative (epileptice). Atacuri similare pot fi induse de presiunea globilor oculari. Tratamentul, dacă este necesar, se face cu preparate atropinice cu efect prelungit.

### Hipotensiunea posturală

Pacienții mai în vârstă sau convalescenții pot fi expuși la căderi ale presiunii arteriale la schimbările posturale, în special după o ședere sau alungire prelungită. Multe medicamente, inclusiv diureticele, antihipertensivele, L-dopa, tranchilizantele majore, antidepresivele, antagoniștii de calciu pot juca un rol important sau de primă mărime. Hipotensiunea posturală "paralitică" și sincopa pot fi uneori simptomele unor boli serioase ale sistemului nervos autonom, cum ar fi hipotensiunea ortostatică idiopatică, bolile extrapiramidale, tabes dorsalis, polineuropatiile,



leziunile înalte ale măduvei spinării. Unii indivizi, altminteri sănătoși, pot fi foarte sensibili la hipotensiunea posturală. Poziția lordotică poate contribui la apariția sincopei, de exemplu în cursul statului prelungit în picioare în poziție de paradă. Pierderea conștienței poate fi abruptă sau cu o foarte scurtă aură constând din încețoșarea privirii.

### Abordarea diagnostică

Cheia diagnosticului de sincopă se află în informațiile anamnestice privind circumstanțele apariției căderii. Menționarea unor evenimente similare în circumstanțe similare oferă adeseori diagnosticul. Medicul trebuie să-și pună câteva întrebări: există factori care au favorizat sincopa, cum ar fi o ședere prelungită în picioare sau, o modificare posturală bruscă? A existat un factor Valsalva sau un episod emoțional ori dureros anterior? Există factori de fond care favorizează sincopa, cum ar fi convalescența, oboseala, prezența unei boli cardiace, anemii, pierderi de sânge? Istoricul fenomenelor trebuie refăcut amănunțit iar informațiile oferite de un martor ocular sunt foarte utile. Trebuie stabilit dacă tonusul muscular a fost scăzut și nu a existat o mușcare a limbii, rigiditate sau mișcări sugerând criza epileptică. Dacă o criză convulsivă a apărut în ciuda circumstanțelor evocatoare pentru o sincopă, analiza atentă poate stabili că poziția pacientului după cădere nu a permis o reluare adecvată a irigației creierului, ceea ce a permis apariția unei crize anoxice secundare (sincopa convulsivă). Prezența unor traumatisme (în afară de mușcarea limbii) nu pledează în mod particular pentru diagnosticul de epilepsie, iar confuzia nu apare după sincopă decât în cazul unor traumatisme cerebrale puternice.

Tinerii care cad noaptea în baie pot fi destul de frecvent greșit diagnosticați. Circumstanțele ar trebui să atragă atenția asupra posibilității unei sincope micționale. Pacienții cu sincopă la tuse sunt adesea amnezici după atac, dar informațiile oferite de un martor ocular pot ajuta diagnosticul. Afecțiunile asociate cum ar fi bronșita cronică (sincopă la tuse), bolile cardiace (sindromul Adams-Stokes), sau ateroscleroza (boala sinusului carotidian) pot oferi indicații diagnostice importante privind etiologia.

### Tratamentul

Lipotimiile simple necesită o instruire a pacienților și a rudelor acestora asupra felului în care pot fi evitate situațiile predispozante sau declanșatoare ale căderilor și asupra măsurilor ce trebuie întreprinse în cursul episodului presincopeal. În afară de o hemogramă (dacă se suspectează anemia) și o glicemie (dacă există posibilitatea unei hipoglicemii), pacienții nu necesită în mod obișnuit investigații suplimentare. A investiga complex fiecare pacient cu sincopă este prea scump și nu oferă multe informații pozitive. Episoadele sincopale ce apar *de novo* la adulți necesită o investigație cardiologică, EKG, și poate chiar monitorizări Holter. Trebuie excluse o boală organică a inimii sau o insuficiență cardiacă. Atunci când epilepsia este posibilă, examenul EEG sau examenul asociat EEG-EKG pot fi indicate.

### Bibliografie

deBono, D.P., Warlow, C.P., and Hyman, N.M. (1982). *Cardiac rhythm abnormalities in patients presenting with transient non-focal neurological syndromes*. În: *British Medical Journal* 284, 1437-9.

- Eberhart, C. and Morgan, J.W. (1960). *Micturition syncope*. În: *Journal of the American Medical Association* 174, 2076-7.
- Jaeger, F.J., Maloney, J.D., and Fouad-Tarazi, F.M. (1990). *Newer aspects in the diagnosis and management of syncope*. În: *Cardiology update*, (ed. E. Rappaport), Elsevier, New York.
- Kapoor, W.N., Karpf, M., Maher, Y., Miller, R.A., and Levey, G.S. (1982). *Syncope of unknown origin. The need for a more effective approach to its diagnostic evaluation*. În: *Journal of the American Medical Association* 247, 2687-91.
- Kapoor, W.N., Peterson, J., and Karpf, M. (1986). *Defecation syncope*. În: *Archives of Internal Medicine* 146, 2377-9.
- Leatham, A. (1982). *Carotid sinus syncope*. În: *British Heart Journal* 47, 409-10.
- Levin, B. and Posner, J.B. (1982). *Swallow syncope: report of a case and review of the literature*. În: *Neurology* 22, 1086-93.
- Lewis, T. (1932). *Vaso-vagal syncope and the carotid sinus mechanism*. În: *British Medical Journal* 1, 873-6.
- Lipsitz, L.A. (1983). *Syncope in the elderly*. În: *Annals of the Internal Medicine* 99, 92-105.
- Proudfit, W.L. and Forteza, M.E. (1959). *Micturition syndrome*. În: *New England Journal of Medicine* 260, 228-31.
- Sharpey-Schafer, E.P. (1953). *The mechanism of syncope after coughing*. În: *British Medical Journal* ii, 860-3.
- Sharpey-Schafer, E.P. (1956). *Syncope*. În: *British Medical Journal* 1, 506-9.
- Stephenson, J.P.B. (1978). *Reflex anoxic seizures ("white breath holding"): non-epileptic vagal attacks*. În: *Archives of Disease in Childhood* 43, 193-200.
- Sugrue, D.D., Wood, D.L., and McGoon, M.D. (1984). *Carotid sinus hypersensitivity and syncope*. În: *Mayo Clinic Proceedings* 59, 637-40.

## 4.3. Narcolepsia și tulburările de somn înrudite

C.D.MARDSSEN

(Traducerea: D.M. Psatta)

### Definiție

Descrisă de Gelineau în 1880, narcolepsia este definită ca "un sindrom de origine necunoscută, caracterizat prin anomalii ale somnului incluzând somnolența diurnă exagerată, somn nocturn patologic și manifestări anormale ale somnului REM (cu mișcări rapide ale globilor oculari); ultimele apar sub forma instalării bruște a somnului REM și a corelatului proceselor inhibitorii caracteristice, cataplexia și paralizările de somn; somnolența diurnă, cataplexia și, mai rar, paralizările de somn și halucinațiile hipnagogice sunt simptomele majore ale bolii". (Definiție extrasă din raportul primului Simpozion Internațional de Narcolepsie, 1975).

### Etiologia

Cauza narcolepsiei nu este cunoscută. Narcolepsia simptomatică este foarte rară; cazurile ocazionale au fost atribuite unei encefalite letargice sau sclerozei multiple. Narcolepsia idiopatică apare la 20-50/100 000 de locuitori. Între 10 și 40% dintre pacienți raportează tulburări asemănătoare în familia din care provin, iar 1/4 dintre ei descriu afecțiunea la părinți. Modul de transmitere cel mai probabil



este autosomal dominant cu penetranță variabilă. Virtual, toți pacienții cu narcolepsie prezintă antigenii de histocompatibilitate HLA-DR2 și DQw1, față de numai un sfert dintre subiecții normali de control. Aceasta confirmă originea genetică a bolii și o leagă de brațul scurt al cromozomului 6.

Nu s-au găsit până în prezent anomalii structurale sau biochimice în narcolepsie, dar studiile neurofiziologice au revelat tulburări ale mecanismelor de somn. Somnul normal începe cu o modificare a activității EEG rapide de veghe și înlocuirea ei cu frecvențe din ce în ce mai lente. După aproximativ 90 de minute de somn, apar perioade scurte (10–15 minute), intermitente, de somn REM în care se produce o sistare a mișcărilor corpului, dispariția tonusului muscular și episoade onirice. În cursul unei nopți apar între 3 și 6 perioade de somn REM, durata totală a acestui tip fiind de 20–25% din timpul de somn. La pacienții cu narcolepsie, somnul începe cu o perioadă REM și această anomalie este considerată responsabilă pentru paralizia de somn datorată inhibiției mișcărilor și pierderii tonusului muscular și pentru halucinațiile hipnagogice. Atacurile de somn diurn debutează, în mod obișnuit, cu o perioadă de somn REM, iar atacurile bruște de cădere din cataplexie pot fi și ele asociate cu izbucniri ale activității REM. Aceste anomalii neurofiziologice sugerează o disociere anormală între mecanismele tronculare responsabile de menținerea stării de veghe prin activarea cortexului cerebral și alte mecanisme tronculare paralele responsabile de geneza activității REM și de menținere a tonusului muscular. Nu se știe de ce se dereglează controlul somnului REM în narcolepsie, dar experimentul pe animale a arătat că mecanismele somnului sunt controlate de căile reticulate ce utilizează neurotransmițătorii monoaminergici. Aceasta poate explica de ce drogurile care influențează monoaminele cerebrale, cum ar fi amfetaminele și antidepresivele triciclice, sunt utile în tratamentul afecțiunii.

### Simptome clinice

Tetrada simptomatică narcoleptică constă din somnolență diurnă excesivă cu atacuri de somn (narcolepsie), episoade de cădere bruscă din picioare care apare la emoții (cataplexie), paralizii de somn și halucinații hipnagogice. Virtual toți pacienții dezvoltă somnolență diurnă exagerată și atacuri de somn, aproximativ două treimi prezintă cataplexie, o treime suferă halucinații hipnagogice, iar o șesime fenomene de paralizie de somn. Cam o treime dintre pacienți prezintă toate patru simptomele.

### Somnolența diurnă și atacurile de somn

Acestea sunt elementele esențiale ale narcolepsiei. În medie, pacienții relatează între două și șase atacuri de cădere bruscă în somn pe zi, dar unii pot prezenta și 20–30 de episoade. Fiecare atac durează, în medie, 10 – 30 de minute, dar uneori pot fi scurtate până la 1 minut sau alungite la 2 ore. Atacurile sunt frecvente după mesele îmbelșugate, alcool, la monotonie, în camere încălzite, în cursul călătoriilor sau a conducerii auto. Desigur, și o persoană normală poate adormi în asemenea condiții dar marca narcolepsiei ține de bizazeria situațiilor în care pacientul cade în somn. Astfel, narcolepticii pot cădea adormiți peste mâncare, stând în picioare, în cursul actului sexual, în timp ce conduc o mașină sau chiar un avion. Pacienții descriu asemenea episoade drept irezistibile și sunt copleșiți de somnolența lor. Mulți trebuie să renunțe la a mai merge seara la prieteni sau la un spectacol. La femei, severitatea narcolepsiei poate crește în timpul ciclului menstrual. Somnul de noapte este, de asemenea, tulburat de narcolepsie. În afara problemelor legate de paralizia de somn și halucinațiile hipnagogice, somnul excesiv din timpul zilei duce frecvent la reducerea somnului nocturn, deși timpul total petrecut în somn REM

este de obicei normal. Per total, majoritatea narcolepticilor nu dorm peste media normalului în decurs de 24 de ore.

### Cataplexia

Prin cataplexie se înțelege o paralizie bruscă dar reversibilă în care pacientul narcoleptic este precipitat în cursul unor manifestări emoționale. Severitatea atacurilor cataplectice poate varia de la o paralizie totală cu cădere la pământ, până la grade mai mici în care cad numai obrații sau capul. Conștiența este păstrată în cursul atacului, dar pacientul poate vedea dublu. Atacurile durează de obicei câteva secunde, dar se pot prelungi până la 10 minute. Ele apar mai frecvent la stres, oboseală sau după mesele copioase. Râsul și furia sunt declanșatorii cei mai obișnuiți, dar orice emoție intensă poate fi suficientă pentru a precipita apariția unui episod. Stimulul poate fi reprezentat de ceva auzit sau văzut, sau poate apărea în timpul ascultării muzicii, citirii, sau pur și simplu la reamintirea unui eveniment fericit sau emoțional. O reușită sportivă sau actul sexual pot declanșa un episod. Frecvența atacurilor este foarte variabilă, dar unii bolnavi pot avea multe atacuri în cursul zilei. Cataplexia tinde să se amelioreze la vârsta adultă.

### Paralizia de somn

În paralizia de somn, pacientul devine total incapabil de a executa un act voluntar în ciuda faptului că rămâne conștient. Poate apărea fie la adormire (hipnagogică) fie la trezire (hipnapomică). În cursul unui episod, pacientul este lipsit de puterea de a se mișca, vorbi sau chiar de a deschide ochii, deși este deplin conștient de condiția sa, pe care și-o poate reaminti corect după aceea. Natural, asemenea episoade pot cauza o spaimă extremă, mai ales dacă sunt însoțite de halucinații terifiante. Pacientul poate crede că moare și, cum nu poate mișca, este îngrozit de ideea că poate fi îngropat de viu. Un episod durează rareori mai mult de 10 minute, de obicei mai puțin. Episoadele tind a se rări și ameliora cu vârsta.

### Halucinațiile hipnagogice

Acestea implică aproape întotdeauna viziuni, care pot consta din simple forme colorate, imobile sau în mișcare, sau pot lua formă de animale sau peroane. Scenele înspăimântătoare sau erotice sunt frecvente. Zgomotele, vocile, sau melodiile apar mai puțin frecvent. Halucinațiile psihice, luând forma unei impresii că cineva este prezent, pot fi foarte incomodante. Narcolepticul interpretează adesea aceste halucinații drept vii și reale, ele devenind astfel cu atât mai terifiante.

Dacă atacurile de somn, cataplexia, paralizia de somn și halucinațiile hipnagogice formează tetrada caracteristică, acești pacienți pot prezenta și alte simptome. Deosebit de supărătoare sunt perioadele de comportament automat, lapsurile de memorie, sau tulburările mnemice. În asemenea episoade pe care pacientul nu și le amintește, el poate să-și continue o activitate care nu implică îndemânare deosebită, dar poate face numeroase greșeli. Mulți pacienți prezintă asemenea episoade în timp ce conduc sau dezvoltă un comportament automat în situații sociale. La întrebările simple ei răspund corespunzător, dar dacă conversația necesită mai multă gândire, răspunsul poate fi necorespunzător sau fără sens. Asemenea episoade pot apărea zilnic și pot cauza mari



dificultăți. Comportamentul poate fi asemănător cu automatismele ce apar în somnambulism. Datorită multiplelor simptome bizare care apar în narcolepsie, o parte dintre bolnavi pot fi sever handicapați de afecțiunea lor. Depresia sau anxietatea reactivă secundară nu sunt rare și se pot adăuga la simptomatologie. În evaluarea simptomelor psihice, efectele tratamentului medicamentos trebuie avute în vedere.

## Evoluție

Narcolepsia începe în adolescență sau în prima tinerețe și durează toată viața. Remisiunile sunt foarte rare. În aproximativ 60% dintre cazuri boala debutează între 15 și 30 de ani, dar poate începe uneori chiar înainte de 10 sau după 50 de ani. Atacurile de somn reprezintă primul simptom în 90% din cazuri, dar unele cazuri debutează cu cataplexie sau halucinații hipnagogice. O dată instalate, somnolența și atacurile de somn diurne nu mai încetează toată viața, dar cataplexia tinde să devină mai rară cu vârsta.

## Diagnosticul diferențial

Somnolența exagerată diurnă și atacurile de somn caracteristice ale narcolepsiei sunt uneori greu de definit. Cel mai bun indicator al caracterului patologic al somnolenței sunt episoadele de somn din perioadele improprie ale zilei, situațiile bizare în care narcolepticii adorm; majoritatea pacienților raportează tulburări de conștiință și comportament automat dacă sunt interogați în amănunțime. Dacă există dubii, apariția fenomenelor de cataplexie rezolvă problema.

Probleme de diagnostic apar la diferențierea narcolepsiei de epilepsie, la diferențierea cataplexiei de alte cauze de atacuri de cădere și la identificarea somnolenței narcoleptice față de alte forme patologice de somn.

Atacurile de somn pot fi confundate cu unele crize minore, halucinațiile hipnagogice și coșmarurile nocturne cu crizele epileptice nocturne sau crizele parțiale complexe de lob temporal, iar atacurile cataplectice cu crizele akinetice. Perioadele de automatism din narcolepsie sunt, de asemenea, greu de distins de comportamentul automat postepileptic; în ambele situații pacientul este capabil să se deplaseze normal, dar este lipsit de înțelegerea situației sau de scop și, consecutiv, nu-și poate aminti ce s-a întâmplat în timpul automatismului. O stare similară apare în amnezia tranzitorie globală, datorată uneori unei ischemii în teritoriul arterelor cerebrale posterioare.

Multe leziuni structurale ale sistemului nervos central pot cauza o somnolență patologică, dar aceasta seamănă rareori cu narcolepsia, iar celelalte trăsături ale bolii lipsesc. Leziunile organice din hipotalamus pot cauza somnolență periodică și tulburări hormonale, dar nu simptomele clasice de narcolepsie.

Narcolepsia poate fi distinsă de alte condiții care produc hipersomnie diurnă prin durata ei scurtă (1-30 minute), atacurile de somn irezistibil și prin prezența cataplexiei, paraliziei de somn și a halucinațiilor hipnagogice; celelalte condiții produc perioade de somn mai lungi (ore, zile, chiar săptămâni).

## Hipersomnia simptomatică

Apare într-o serie de boli cerebrale organice, precum encefalita, encefalopatiile toxice sau metabolice, tumori, leziuni cerebrale vasculare sau traumatice. Somnul, spre deosebire de coma din care pacientul nu poate fi trezit, este mai mult sau mai puțin continuu în aceste condiții.

## Hipersomniile funcționale

Acestea sunt periodice. Atacurile de somn pot dura câteva ore, și să apară frecvent (ciclu scurt), sau pot dura zile, chiar săptămâni, și să apară la intervale de o lună până la câțiva ani (ciclu lung). Atât în cazul ciclurilor lungi, cât și în al celor scurte, pacienții cu hipersomnie sunt normali în afara atacurilor. Alte hipersomnii funcționale sunt însoțite de tulburări ale respirației, așa-numita apnee de somn. Se disting patru tipuri de hipersomnie funcțională cu ciclu scurt.

**Hipersomnia idiopatică** se caracterizează prin prelungirea excesivă a somnului de noapte, dificultate extremă la trezire, semne de "beție prin somn" la trezire și perioade prelungite de somn în cursul zilei. Asemenea pacienți pot dormi 15, chiar 20 de ore pe zi dacă nu sunt tulburați. Condiția este ereditară în 1/3 până la 1/2 din cazuri.

**Hipersomnia nevrotică** poate apărea la unii isterici sau la neurastenici, iar oboseala excesivă este întâlnită în depresie.

**Sindromul miocloniilor nocturne** se caracterizează prin apariția unor scurte salve de tresăriri musculare, care tulbură somnul. Acesta este asociat cu extrema neliniște a membrilor și somnolență diurnă. O doză nocturnă de clonazepam poate ajuta.

**Apneea de somn** se caracterizează prin încetarea respirației în cursul somnului, care produce o neliniște marcată cu pauze respiratorii frecvente și sforăit, iar ziua prin somnolență și iritabilitate. Un asemenea sindrom poate apare:

1) la subiecții obezi, cu hipoventilație alveolară cronică, insuficiență a inimii drepte și policitemie (sindrom Pickwick);

2) la pacienții cu obstrucție a tractului respirator superior datorat, de exemplu, prognatismului, acromegaliei, gușei, hipertrofiei tonsilare sau adenoide, stenozei laringelui;

3) la pacienții cu boli musculare sau neuropatii afectând mușchii respiratori (miopatii, miotonie, boala neuronului motor);

4) la pacienții cu afecțiuni ale trunchiului cerebral (tumori, accidente vasculare, encefalite) care produc insuficiență respiratorie (apneea de somn centrală). Pot să apară anomalii de dezvoltare ale mecanismelor respiratorii de trunchi cerebral ("blestemul lui Ondine").

Diagnosticul se stabilește prin înregistrarea poligrafică de somn care evidențiază apariția unor perioade de apnee (cel puțin 30 episoade de 10 sau mai multe secunde în 7 ore de somn), asociate cu o cădere a saturației arteriale în oxigen. Bolnavii sunt obosiți cronic în timpul zilei, se plâng de dureri de cap și instabilitate, prezintă somn diurn exagerat și diverse comportamente de tip automat. Netratată, afecțiunea poate conduce la hipertensiune pulmonară și sistemică, aritmie cardiacă și moarte subită. Pierderea în greutate, unele corecții chirurgicale și asistența respiratorie nocturnă pot ajuta. Traheostomia poate deveni necesară pentru a restaura somnul normal.

Hipersomnia periodică cu ciclu lung este rară și poate fi însoțită sau nu de bulimie (sindromul Kleine-Levin). Asemenea pacienți, în majoritate adulți tineri, încep să mănânce foarte mult, devin iritabili, neliniștiți și hipersexuali, iar apoi cad într-un somn adânc pentru o zi până la câteva săptămâni, timp în care se trezesc numai pentru a merge la toaletă sau pentru a mânca. La revenire, ei sunt amnezici pentru perioada care s-a scurs, dar se întorc repede la comportamentul și la somnul normal, rămânând astfel luni sau chiar ani de zile. O altă cauză de hipersomnie recurentă la intervale lungi este tulburarea periodică a ciclului somn-veghe întâlnită uneori la echipajele aeronautice.



## Tratament

Atacurile de somn narcoleptic și somnolența diurnă sunt mult ameliorate în majoritatea cazurilor de administrarea amfetaminelor (5–40 mg zilnic) sau mazindolului (2–8 mg zilnic). În ciuda posibilelor erori în aplicare și a efectelor secundare nedorite în tratamentul de durată, în prezent aceste droguri sunt singurele eficiente. În fapt, deși unii pacienți dezvoltă toleranță și necesită doze progresiv crescânde, dependența la narcoleptici este rară. Aceste droguri nu influențează catalepsia, dar antidepressivul traciclic precum clorimipramina (10–150 mg pe noapte) pot aboli atât cataplexia cât și paralizia nocturnă. Clorimipramina poate fi folosită în asociere cu amfetaminele, cu condiția monitorizării tensiunii arteriale.

## Bibliografie

- Guilleminault, C. *Obstructive sleep apnea syndrome in children*. În: *Sleep and its disorders in children*. (ed. C. Guilleminault), Raven Press, New York, 1987, 213-24.
- Guilleminault, C. and Dement, W.C. (ed.) *Sleep apnea syndromes*. Alan Liss, New York, 1978.
- Guilleminault, C., Dement, W.C. and Passonant, P. (ed.) *Narcolepsy*. În: *Spectrum Publications*, New-York, 1976
- Moore-Ede, M.C., Czeisler, C.A. and Richardson, C.S. *Circadian time-keeping in health and disease*. În: *New England Journal of Medicine*, 1983, 309, 469-76.
- Parkes, J.D. *Daytime drowsiness*. În: *Lancet*, 1981, 1213.
- Parkes, J.D. *Sleep and its disorders*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1985.
- Parkes, J.D. *The parasomnias*. În: *Lancet*, 1986, 2, 1021-4.

## 4.4. Coma

M.J.G. HARRISON

(Traducerea: Inimioara Cojocaru și Virgil Apostol)

Acest subcapitol descrie ordinea investigațiilor neurologice și cum se ajunge la diagnostic.

Conștiența este menținută prin activitatea formației reticulate a trunchiului cerebral (fig. 4.9). Coma poate fi datorată supresiei globale a funcțiilor neuronale sau prezenței unei leziuni focale în trunchiul cerebral. Ultima poate fi o leziune intrinsecă, ca infarctul de trunchi cerebral, sau poate fi secundară unui proces expansiv de emisferă cerebrală (fig. 4.10). După primele etape esențiale în îngrijirea pacientului inconștient – menținerea permeabilității căilor respiratorii, menținerea echilibrului hidroelectrolitic, atitudinea asupra leziunilor care amenință viața și rezolvarea problemelor cardio-respiratorii – anamneza și examinarea trebuie să fie direcționate în scopul de a deosebi cauzele globale și metabolice ale comei de acelea cu originea la nivelul trunchiului cerebral. Este important să se detecteze cazurile al căror nivel de conștiență redus este secundar compresiunii trunchiului cerebral, pentru că poate fi necesară o atitudine neurochirurgicală urgentă în tratarea unui proces expansiv supratentorial.

## Anamneza

Anamneza poate aduce date importante. Pacientul poate să fi avut o criză epileptică, coma fiind numai o stare tranzitorie după o criză de *grand mal*; sau pacientul poate să fi căzut la podea, ținându-se cu mâinile de cap ca și când ar fi fost lovit de o cefalee severă, ceea ce

sugerează hemoragia subarahnoidiană. O cutie golită de medicamente sau bănuiala unei depresii poate sugera o supradoză medicamentoasă, iar o anamneză de diabet obligă rapid la evaluarea comei cetozeice sau a hipoglicemiei. Simptomele mentale vagi și cefaleea de câteva săptămâni indică suspiciunea unei tumori care determină comă prin compresiune asupra trunchiului cerebral. Legătura telefonică cu aparținătorii sau personalul medical care s-a ocupat de pacient pot fi relevante și eficiente.

## Evaluarea clinică

### Examinarea generală

Aceasta poate oferi elemente utile pentru etiologia comei. Hipertermia sugerează meningita sau coma metabolică care complică infecțiile; hipotermia sugerează hipotiroidismul sau coma hipotermică primară. Hipertensiunea poate fi datorată unor cauze cerebrale, după cum encefalopatia hipertensivă poate explica tulburări ale conștienței. Hipotensiunea poate acompania o septicemie, o hipovolemie sau o reducere a eficienței ventriculului stâng. Cianoza, paloarea sau culoarea roșie-violacee a intoxicației cu carboxihemoglobină vor sugera probleme metabolice; traumatismele craniocerebrale pot fi evidențiate de echimoză în monoclu sau echimoză retroauriculară care pot atesta existența unor contuzii sau dilacerări cerebrale.

### Nivelul comei

Determinarea repetată a nivelului comei este importantă întrucât deteriorarea progresivă sugerează suferința rostro-caudală a trunchiului cerebral. Din contră, majoritatea pacienților cu cauze metabolice ale comei sau cu o leziune intrinsecă a trunchiului cerebral prezintă un nivel stabil al stării de comă sau ameliorarea acesteia. Pentru a determina modificările subtile ale nivelului de conștiență, este necesară descrierea cu grijă a răspunsului pacientului la stimuli specifici. Cuvintele ca "semicomă" trebuie evitate întrucât ele sunt inexacte și semnifică lucruri diferite pentru diferiți examinatori. Scala comei a lui Jennett și Teasdale este în general folosită și depășește aceste dificultăți (tabelul 4.8). Aceasta înregistrează răspunsul pleoapelor, verbal și al motilității membrelor la comenzi verbale, zgomote și stimuli dureroși. Deteriorarea poate fi rapid detectată, chiar dacă examinarea este efectuată de diferiți observatori. De exemplu, un pacient ai cărui ochi se deschid dacă i se vorbește și care la reexaminare deschide ochii numai la stimulare dureroasă iar răspunsul verbal constă într-un geamăt arată o deteriorare a stării sale de vigilență.

### Semnele focale

Prezența hemiparezei sugerează posibilitatea unei leziuni emisferice cerebrale drept cauză a comei. Aceasta trebuie dedusă la pacientul inconștient, prin observarea asimetriilor la nivelul feței în timpul expirului, a mișcărilor spontane ale membrelor, a tonusului muscular și a răspunsurilor la stimuli dureroși. Dacă se observă poziții de decorticare sau decerebrare simetrice ca răspuns la stimuli dureroși, nu se pot face aprecieri topografice despre leziune. Dacă, totuși, răspunsurile sunt asimetrice, de exemplu flexia unui braț și extensia celuilalt, atunci ultima evidențiază sediul hemiparezei. Rar, asimetriile de răspuns motor sunt secundare hipoglicemiei, hiponatriemiei sau insuficienței hepatice. Majoritatea reflectă leziuni structurale la nivelul emisferelor cerebrale sau al trunchiului cerebral.



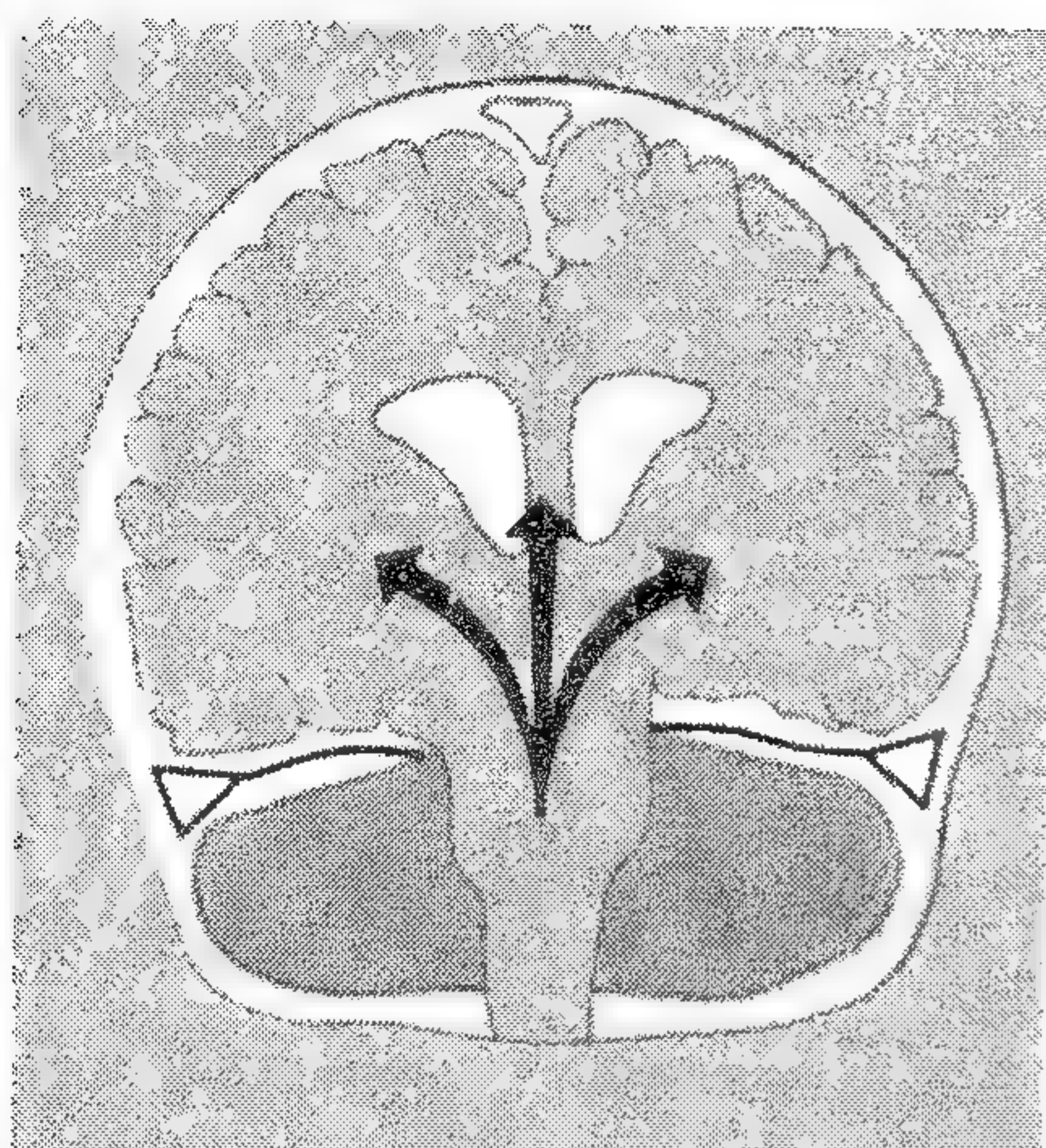


Fig. 4.9. Reprezentarea schematică a rolului formației reticulată a trunchiului cerebral în menținerea stării de veghe.

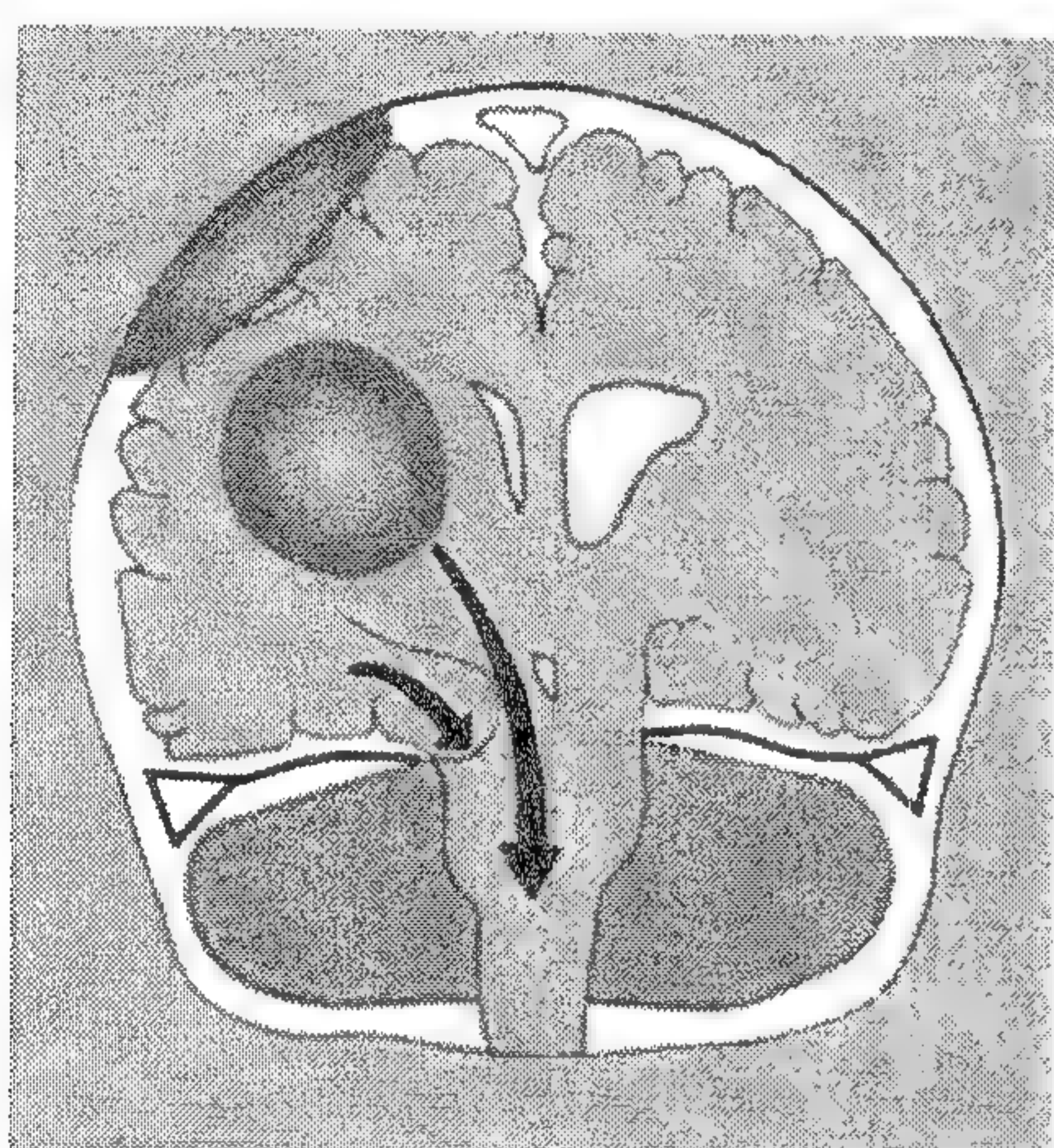


Fig. 4.10. Ilustrarea hernierii lobului temporal (săgeată mică) și deplasarea regiunii superioare a trunchiului cerebral (săgeată mare) rezultante ale unei leziuni intracraniene extra- sau intracerebrale.

Tabelul 4.8. Scala Glasgow pentru evaluarea comei

Deschiderea ochilor	Spontană	4
	La stimulare verbală	3
	La durere	2
Răspunsul verbal	Răspuns absent	1
	Adecvat	5
	Confuz	4
	Cuvinte neadecvate	3
	Sunete neinteligibile	2
Răspunsul motor	Răspuns absent	1
	Execută comenzile	6
	Localizează durerea	5
	Prin retragere	4
	Prin flexie la durere	3
	Prin extensie la durere	2
	Absența răspunsului	1

## Semnele oculare

O parte importantă a examinării privește evaluarea reflexelor pupilare și a mișcărilor oculare. Dacă aceste funcții ale trunchiului cerebral sunt normale, cauza comei poate să fie metabolică sau secundară unei boli generale. Leziunile structurale la nivelul trunchiului

cerebral, locale sau secundare, se manifestă prin abolirea reflexelor pupilare și anomalii ale motilității oculare. Hernierea transtentorială a lobului temporal determină compresiunea perechii a treia, astfel încât o pupilă cu midriază fixă este un indiciu al prezenței unei leziuni ipsilaterale compresive. Hernierea centrală a trunchiului cerebral prin hiatusul tentorial reflectă un gradient de presiune între regiunea supratentorială care conține un proces expansiv și fosa posterioară. Un astfel de gradient de presiune este accentuat dramatic și periculos prin puncția lombară. Hernierea centrală determină compresiunea progresivă a trunchiului cerebral cu pierderea răspunsurilor pupilare și apoi anomalii ale mișcărilor oculare trecând de la mișcări oculare conjugate pe orizontală la stadiul de mișcări oculare disociate sau paralizii unilaterale ale privirii și, în final, la imobilitatea totală a globilor oculari. Mișcările oculare la pacientul inconștient sunt testate prin întoarcerea capului în sens opus devierii conjugate a globilor oculari sau prin injectarea apei reci în meatul auditiv extern contralateral devierii, pentru a determina supresia unilaterală a stimulării vestibulare tonice asupra centrilor oculomotilității din trunchiul cerebral. Pacienții cu comă metabolică profundă pot prezenta abolirea mișcărilor oculare, dar pot avea reflexe pupilare. În hernierea centrală, reflexele pupilare sunt abolite, iar mișcările oculare sunt anormale sau abolite. Anoxia poate determina midriază fixă bilaterală cu comă secundară leziunilor neuronale difuze.

## Respirația

S-au spus puține lucruri despre tipurile respiratorii, întrucât acestea prezintă valoare diagnostică limitată. Respirația profundă sugerează acidoză, ca în coma diabetică, respirația regulată dar superficială sugerează depresia respiratorie prin supradoză de medicamente, iar respirația Cheyne-Stokes nu prezintă semnificație diagnostică. Toate aceste abateri de la modelul respirator normal, dacă nu sunt datorate afecțiunilor respiratorii, sugerează o oarecare afectare a trunchiului cerebral.

## Diagnosticul tipului și cauzei comei

Deosebirea între cele trei mari categorii de comă enumerate în tabelul 4.9 poate să fie efectuată prin observarea la patul bolnavului. Caracteristicile clinice asociate și investigațiile speciale ca EEG și CT sunt utilizate pentru a obține diagnosticul etiologic al comei (tabelul 4.10). Dacă coma pare a fi de tip metabolic și nu au fost diagnosticate afecțiuni sistemice sau intoxicații medicamentoase trebuie să se examineze LCR. Atât meningita cât și hemoragia subarahnoidiană pot determina comă, iar redoarea de ceafă poate lipsi dacă coma este profundă. Dacă există semne focale sau dacă se detectează edem papilar, este contraindicată puncția lombară până când examenul CT, RMN, EEG sau angiografia exclud o leziune expansivă. Alte investigații care pot fi utilizate, dacă diagnosticul este dubios, sunt presiunea parțială a gazelor sanguine arteriale, ureea, electroliții, testele funcționale hepatice, osmolaritatea, cortizolul și funcțiile tiroidei. Glicemia trebuie întotdeauna să fie dozată, întrucât corecția întârziată a hipoglicemiei poate determina sechele neurologice permanente severe. EEG poate fi utilă pentru detectarea encefalitei, în special cea cu virus *Herpes hominis*, unele tipuri de come metabolice ca cea secundară encefalopatiei hepatice și în statusul epileptic.

Dacă este suspectată o leziune focală, CT sau RMN sunt necesare pentru a vedea dacă este un caz abordabil neurochirurgical ca hematomul subdural sau meningiomul. La nivelul fosei posterioare, hemoragia cerebeloasă poate determina o comă rapid evolutivă secundară compresiunii pontine



locale. Aceasta poate determina într-un stadiu precoce ataxie unilaterală și poate fi recunoscută prin prezența paraliziei oculare de lateralitate în absența unei hemipareze contralaterale la un pacient la care nivelul conștienței se degradează. Intervenția chirurgicală este indicată pentru toate leziunile focale cu excepția micilor hematoame. Hemoragia pontină determină comă cu abolirea mișcărilor oculare orizontale și pupile punctiforme care încă mai reacționează la lumină puternică. Există semne de afectare a căilor lungi și pacienții prezintă frecvent hiperpirexie. Intervenția chirurgicală este rareori posibilă. Hemoragia cerebrală masivă care determină coma este, de asemenea, inoperabilă.

Situații înrudite

Starea confuzională

Pacienții cu o stare confuzională acută prezintă o reducere și labilitatea atenției. Ei apar frecvent perplecși și au dificultate în urmărirea întrebărilor și comenzilor. Memoria lor este săracă și au unele probleme de orientare. Ei tind să interpreteze greșit ceea ce văd. Debutul acut al unei astfel de stări cu somnolență variabilă și neatenție se datorește, de obicei, intoxicațiilor endogene și diagnosticul depinde de definirea bolii de bază. Cauzele psihiatric pure ale confuziei și demența în stările sale precoce nu afectează nivelul de vigilență, așa încât identificarea stării de somnolență este cel mai important factor de diagnostic diferențial.

Delirul

Acesta este determinat, de obicei, de cauze toxice sau metabolice, precum sevrajul alcoolic sau barbituric și insuficiența hepatică sau de encefalite. Poate fi observat în remisiunea după traumatisme craniocerebrale. Există, ca și în stările confuzionale, dezorientare, confuzie, atenție redusă, dar tabloul este predominat de agitație, iritabilitate, frică, iar dezorientarea este mai accentuată. Iluziile și halucinațiile vizuale predomină (halucinațiile auditive sunt mai frecvent observate în psihoze).

Sindromul “locked-in”

Dacă pacienții prezintă paralizia vocalizării, a limbajului și a motilității feței și membrelor, ei par inconștienți dar de fapt nu sunt. Ei sunt capabili să perceapă durerea pentru că aplicarea de stimuli adecvați produce midriază. Frecvent, pacienții prezintă leziuni ale regiunii ventrale ale punții sau bulbului, datorită (de exemplu) sclerozei multiple sau accidentului vascular cerebral. De obicei, poate fi stabilită o oarecare comunicare. Ei pot clipi sau pot mobiliza globii oculari pe verticală, ceea ce poate fi codificat cu “da” și “nu” la întrebările personalului medical și pot conversa astfel într-un mod limitat. O incapacitate similară poate surveni în miastenia gravis sau în sindromul Guillain-Barré, dar evoluția lor particulară nu ridică problema de a afla dacă pacientul este vigیل sau nu. EEG poate ajuta în a evidenția starea vigیلă, reactivă la stimuli externi.

Mutismul akinetic

Acesta se aseamănă cu sindromul “locked-in”, pacientul fiind mut și imobil, deși aparent este vigیل. Totuși, nu poate fi stabilită vreo comunicare iar pacientul prezintă incontinența urinară și fecală. Cauzele obișnuite sunt leziunea bilaterală a lobului frontal, leziuni difuze, anoxice sau o mică leziune în formația reticulată a trunchiului cerebral.

Lipsa de răspuns psihogenă

Mutismul și absența răspunsului la factorii din jur pot fi observate în boli psihiatrice precum catatonie, depresia sau isteria. În aceste situații, reflexele pupilare sunt normale și stimularea calorică otică provoacă nistagmus ca la subiectul normal. EEG evidențiază un model de vigilitate (din contră, pacienții cu mutism akinetic de natură organică prezintă EEG dominată de activitate cu unde lente).

Tabelul 4.9. Diagnosticul comei

Tipul diagnosticului	Caracteristicile diagnosticului
A. Metabolic	Răspuns pupilar normal Mișcări oculare normale sau absente dependente de profunzimea comei Respirație Cheyne-Stokes sau respirație cetozică Semne simetrice la nivelul membrelor, de obicei hipotone De la debut: – răspunsuri pupilare anormale – mișcări oculare anormale – model respirator anormal – semne de nervi cranieni – semne bilaterale ale căilor lungi
B. Trunchi cerebral: leziuni intrinsece	Edem papilar Hemipareză Progresiv: – absența răspunsurilor pupilare – absența mișcărilor oculare – model respirator anormal
C. Trunchi cerebral : leziuni compressive	și/sau – semne ale fibrelor lungi – apariția paraliziei de nerv cranian III



Tabelul 4.10. Cauzele comei

Metabolice	Supradoză medicamentoasă Ischemie/hipoxie Diabet Hipoglicemie Insuficiență cardiacă Insuficiență respiratorie Insuficiență renală	Insuficiența hepatică Hiponatriemie Hipercalcemie Sepsis Alcool Encefalopatia Wernicke Intoxicație cu CO
Afectarea intracraniană difuză	Traumatisme craniene Meningite Hemoragie subarahnoidiană Encefalite Epilepsie Encefalopatia din hipertensiune arterială Malarie cerebrală	
Leziune emisferică cerebrală (cu compesiunea trunchiului cerebral)	Infarct cerebral Hemoragie cerebrală Hematom subdural Hematom extradural Abces Tumoare	
Leziuni de trunchi cerebral	Infarct de trunchi cerebral Hemoragie de trunchi cerebral Tumoare/ abces Infarct/ hemoragie cerebeloase	

### Starea vegetativă cronică (vezi subcapitolul 4.5)

Supraviețuirea prelungită după traumatisme craniocerebrale severe sau anoxii cerebrale poate determina dezvoltarea acestei stări. Nu există vreo dovadă a reluării funcțiilor superioare, dar apar cicluri EEG de veghe. Unii pacienți sunt akinetici, alții nu. Ochii se pot deschide la stimulare verbală. Respirația spontană și menținerea presiunii sanguine asigură continuarea vieții, până când survine moartea prin complicații precum bronhopneumonia. La necropsie, trunchiul cerebral este relativ neafectat, dar regiuni anterioare ale creierului evidențiază leziuni întinse. În cortex se observă, de obicei, necroză laminară.

### Prognosticul remisiunii din coma netraumatică

Prognosticul este rezervat când coma persistă peste 6 ore. Revenirea după coma netraumatică este improbabilă dacă răspunsurile pupilare și reflexele craniene sunt încă absente la 24 ore, dacă cel mai bun răspuns motor la trei zile este cuprins între 3 și 1 după scala Glasgow și dacă mișcările oculare spontane nu revin în 7 zile. Severitatea comei evaluată după scala Glasgow este predictivă ținând cont de etiologie. Coma indusă medicamentos prezintă evoluția cea mai bună, anoxia, ischemia și accidentele vasculare cerebrale cea mai proastă, iar cauzele metabolice ocupă poziții intermediare. Din nefericire, la unele cazuri individuale, prognosticul este nesigur și trebuie avute rezerve în acest sens.

### Bibliografie

- Bates, D. (1991). *Defining prognosis in medical coma*. În: *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 54, 569-71.  
 Bates, D. (1993). *The management of medical coma*. În: *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 56, 589-98.  
 Plum, F. and Posner, J.B. (1980). *Diagnosis of stupor and coma*. (3rd edn). F.A. Davis, Philadelphia.

Sacco, R.L., Van Goot, R., Mohr, J.P., and Hauser, W.A. (1990). *Non-traumatic coma* 47, 1181-4.

Shewman, D.A. and De Giorgio, C.M. (1989). *Early prognosis in anoxic coma*. În: *Neurologic Clinics* 7, 823-43.

## 4.5. Moartea cerebrală și starea vegetativă

B. JENNETT

(Traducerea: Inimioara Cojocaru și Virgil Apostol)

Resuscitarea cardiopulmonară și terapia intensivă ocupă azi un loc obișnuit în spitale de urgență din țările dezvoltate și dacă ele sunt utilizate adecvat pot duce la recuperarea completă și supraviețuirea îndelungată a pacienților. Dar prețul acestor succese poate fi, la un număr mare de pacienți, prelungirea procesului morții de la câteva minute la mai multe zile, sau poate duce la supraviețuire de luni sau ani în stare vegetativă, pe care unii au descris-o ca pe "o moarte vie". Acest preț poate fi foarte mare dacă nu se știe când trebuie inițiat, continuat sau oprit un tratament intensiv ținând cont de șansele de supraviețuire ale celui în suferință. Problema este foarte importantă. Spitalul american care a inițiat dispoziția "nu resuscitați" \* a găsit zece ani mai târziu că o treime din pacienții internați care au murit în spital fuseseră supuși la una sau mai multe încercări de resuscitare cardiopulmonară. În Marea Britanie, unde paturile de reanimare sunt mai puține decât în S.U.A., se estimează că, anual, sunt 2000 de cazuri de moarte cerebrală; probabil să fie mult mai multe la care s-au făcut încercări prelungite de resuscitare deși, categoric, erau cazuri de moarte cerebrală. Se pare că în viitor vor fi mai mulți pacienți în aceste situații dacă nu se vor stabili reguli precise pentru continuarea resuscitării la unii pacienți și pentru abandonarea acesteia la alții, de îndată ce este recunoscută moartea cerebrală ireversibilă. Din fericire, azi există date din care derivă criterii valabile pentru recunoașterea morții cerebrale și a stării vegetative. Societatea trimite semnale medicilor atât în Marea Britanie cât și în S.U.A., cerându-le să contraindica insistența inutilă cu resuscitarea dacă nu există nici un beneficiu potențial. Nu putem fi capabili să anticipăm frecvența acestor excese, a căror natură este un produs secundar al inovației tehnologice medicale, dar putem în cele din urmă să insistăm numai unde este necesar.

Multe din controversele despre moartea cerebrală azi cunoscute iau naștere din ideea falsă despre natura morții. Numai când conceptele asupra morții au fost clarificate, criteriile în consonanță cu acestea au fost acceptate cu încredere. Primul concept este că moartea este un proces și nu un eveniment, că organele încetează să funcționeze în câteva etape și ceea ce se observă în momentul decesului este consecința unor procese deja desfășurate. Decesul survine atunci când corpul ca întreg încetează ireversibil să funcționeze, dar aceasta nu implică faptul că toate organele (chiar și celulele) au murit deja. Este stabilită succesiunea obișnuită a verigilor care determină moartea. Cel mai frecvent, cordul este primul care devine insuficient și, în câteva minute, hipoxia determină suferința trunchiului cerebral; apoi se oprește stimularea respiratorie și încetează respirația. Mult mai puțin frecvent insuficiența respiratorie este primară, trunchiul cerebral nu mai este funcțional iar cordul mai poate funcționa în aceste condiții încă 15-30 minute. Deși resuscitarea pentru stopul cardiac sau respirator poate fi un succes deplin, uneori este

\* DNR - "do not resuscitate" în limba engleză (n.t.).



prea târziu pentru a salva cortexul cerebral, care este mult mai vulnerabil la hipoxie decât trunchiul cerebral; pacientul supraviețuiește într-o stare zisă vegetativă. Aceasta poate rezulta, de asemenea, secundar traumatismului cerebral, deci în absența stopului cardiorespirator. Uneori, resuscitarea este prea tardivă chiar și pentru supraviețuirea trunchiului cerebral, dar cordul continuă să bată, întrucât miocardul este mult mai rezistent la hipoxie decât trunchiul cerebral. Mult mai frecvent, această asociere de moarte cerebrală, ventilație menținută mecanic și activitate cardiacă spontană (sindromul morții cerebrale) este rezultatul unor leziuni severe intracraniene primare. Respirația se oprește prin disfuncția trunchiului cerebral, dar ventilația mecanică este continuată în speranța că leziunile intracraniene vor fi reversibile. Uneori resuscitarea respiratorie promptă este recunoscută pe bună dreptate ca fiind salvatoare. Când leziunile cerebrale nu sunt reversibile rezultatul acestor eforturi este nul și se produce moartea cerebrală.

### Moartea cerebrală

Leziunea principală este pierderea ireversibilă a funcțiilor trunchiului cerebral cu pierderea ulterioară a controlului asupra centrilor inferiori responsabili de a coordona respirația și cu absența activării cortexului cerebral prin căile reticulate ascendente. Excepție făcând hipoxia sistemică ca factor inițial de suferință a cortexului cerebral, acesta poate fi structural intact și pe EEG pot fi detectate porțiuni de activitate bioelectrică. Totuși, acest fapt nu determină dezacorduri privind inevitabilitatea apariției unei asistolii cardiace spontane în intervalul de câteva zile care poate duce la moartea trunchiului cerebral. Primele definiții ale morții cerebrale conform criteriilor Harvard, din 1968, menționau că sistemul nervos trebuie să fie mort în totalitate cu trasee EEG plate și cu absența oricărei activități motorii. Dar măduva spinării este mai rezistentă la hipoxie și este neafectată de leziuni intracraniene care ating trunchiul cerebral, astfel încât reflexele spinale persistă frecvent după moartea cerebrală. Într-adevăr, mișcărilor reflexe ale membrilor devin uneori mai active dacă ventilația este menținută peste 24 ore după ce trunchiul cerebral a încetat să mai funcționeze. S-a sugerat că incertitudinile și neînțelegerile ar putea fi îndepărtate, dacă starea ar fi denumită moarte a trunchiului cerebral dar termenul consacrat de moarte cerebrală este dificil de înlocuit după un sfert de secol.

Din punct de vedere practic, dacă trunchiul cerebral este mort, întreg creierul este mort. În ambele situații, persoana este moartă. Cu mult timp în urmă, în anul 1970, statul Kansas a promulgat prima lege asupra morții cerebrale și Finlanda a fost în fruntea Europei un an mai târziu. În anul 1983, 16 state americane aveau o astfel de lege și șase dintre excepții aveau precedente juridice pentru acceptarea morții cerebrale ca indicator al decesului legal. Marea Britanie este mai puțin susceptibilă de a-și considera juriștii pioneri în această privință; numai în 1979, Memorandumul Colegiului Medical Regal a statuat că moartea poate fi declarată dacă este diagnosticată moartea cerebrală și nu mai târziu, când se oprește cordul. Aceasta a îndepărtat orice ambiguitate asupra acțiunii medicului care întrerupe ventilația după diagnosticul morții cerebrale. El este pur și simplu oprit să facă acte lipsite de utilitate pentru cineva care este deja mort, ceea ce este diferit de lipsirea de asistență medicală pentru cineva care este grav bolnav, astfel încât să i se grăbească sfârșitul.

### Cauzele și frecvența morții cerebrale

Datele despre epidemiologia morții cerebrale s-au obținut din studii asupra donării de organe, deși aceasta se aplică numai unei subgrupe de astfel de pacienți.

Aproape jumătate din cauzele morții cerebrale în Marea Britanie sunt urmarea traumatismelor craniocerebrale, insuficiența respiratorie survenind după ore sau zile de tratament intensiv. Aceasta poate fi datorată distorsionării trunchiului cerebral de către un hematoma intracranian compresiv care poate fi evacuat chirurgical, dar, mai frecvent, rezultă din asocierea edemului cerebral cu perfuzia cerebrală redusă. Circa o treime dintre cazurile de moarte cerebrală este asociată cu hemoragia intracraniană spontană, fie anevrism rupt la persoane tinere, fie hemoragie hipertensivă la pacienți vârstnici. Moartea cerebrală este în mod deosebit posibilă când hemoragia subarahnoidiană recurentă survine la un pacient care așteaptă în spital pentru investigații sau pentru intervenție chirurgicală, situație pentru care este necesar să fie pregătit un aparat de ventilație artificială. Celelalte cazuri de moarte cerebrală sunt secundare ineficienței tratamentului într-o gamă de boli neurologice (de exemplu tumori sau infecții), sau după eșecul resuscitării cardiopulmonare de cauze extracraniene. Studiul sistematic al morții cerebrale în Marea Britanie a evidențiat că trei sferturi din cazuri survin în spitalele neuniversitare care nu au unitate neurochirurgicală. Criteriile pentru diagnosticul morții cerebrale necesită, de aceea, să fie ușor de apreciat; ele nu ar trebui să fie aplicate numai de neurochirurg, de neurolog, sau să depindă de investigații care sunt făcute numai în centrele regionale specializate în neurologie sau neurochirurgie.

### Criterii de diagnostic

S-a subliniat în mod neadecvat că absența totală a funcțiilor cerebrale este cheia confirmării diagnosticului de moarte cerebrală, ceea ce a deturnat atenția de la procesele succesive care au loc până la instalarea morții cerebrale propriu-zise. În această ultimă situație menționată, pacientul este apneic, în comă profundă, datorată modificărilor structurale ireversibile din creier, ceea ce implică excluderea certă a unor stări reversibile de depresie a funcțiilor trunchiului cerebral. De obicei este clară o leziune structurală cerebrală fie că este vorba de un traumatism craniocerebral, de o hemoragie intracraniană sau de o leziune mai puțin acută a parenchimului cerebral. Ireversibilitatea unei astfel de leziuni este stabilită pe baza lipsei de ameliorare în timp sub un tratament adecvat (corecția hipotensiunii arteriale sistemice, a hipoxiei, a hipertensiunii intracraniene). Alți factori care pot determina suspendarea numai temporară a funcțiilor trunchiului cerebral sunt unele medicamente, drogurile, inclusiv alcoolul, relaxantele neuro-musculare și factori fiziologici ca hipotermia sau dereglările metabolice importante. Prima categorie (medicamente, droguri, relexantele neuromusculare) pot complica aspectul clinic al unor leziuni structurale cerebrale dar, rareori, pot să determine confuzii diagnostice serioase. De exemplu, când un pacient este găsit inconștient și nu există o anamneză corectă, poate deveni necesară analiza toxicologică (medicamente, droguri) care să infirme o suspendare a funcțiilor trunchiului cerebral; durata efectuării probelor toxicologice este suficientă pentru a întârzia o eventuală diagnosticare greșită a morții cerebrale.

Testele care indică absența funcțiilor trunchiului cerebral sunt simple și ușor de interpretat. Reflexul fotomotor, reflexul corneean și grimasările la stimuli dureroși trebuie să fie abolite; la fel reflexul de tuse constatat la introducerea sondei traheale și



reflexele calorice vestibulo-oculare. Numai dacă la aceste teste nu s-au obținut răspunsuri, se verifică dacă bolnavul este apneic prin suspendarea ventilației asistate până la creșterea  $\text{PaCO}_2$  la 60 mm Hg cu asigurarea pasivă pe sondă traheală a unui flux de  $\text{O}_2$  de 6 l/min. Se atestă apneea dacă bolnavul nu schițează mișcări respiratorii la testări repetate pentru a exclude orice posibilitate de eroare. Repetarea tuturor testelor amintite mai sus se face la intervale de maximum 1/2 oră.

Validarea acestor criterii s-a făcut pe mii de cazuri cu câțiva ani înainte ca medicii să aibă destulă încredere pentru a întrerupe asistarea respiratorie la pacienții cu moarte cerebrală, ținând cont de faptul, deloc neglijabil, că inima continuă să bată până la 14 zile, în medie 2–4 zile după moartea cerebrală. Totuși, conceptul de mai sus nu este împărtășit de toți medicii; pentru unii, activitatea cardiacă automată este încă un semn confient de viață, concepție veche care nu dispare ușor. Acest fapt, împreună cu unele îngrijorări publice asupra transplantelor de organe, mai ales de inimă, a determinat apariția prin anii 1970 a unor suspiciuni că medicii ar fi tentați să diagnosticheze moartea cerebrală cu oarecare ușurință, prematur, pentru a avea la dispoziție organe pentru transplant. Adevărul este că, așa cum afirmă frecvent chirurgii din secțiile de transplant, puțini dintre pacienții cu moarte cerebrală devin donatori de organe. Dar, chiar dacă nu s-ar urmări problema transplantelor de organe, manevra de întrerupere a asistării respiratorii ar fi de luat în considerație în caz de moarte cerebrală. În anii 1970 au apărut în literatura nemedicală comunicări sporadice despre pacienți care și-au revenit după presupuse morți cerebrale. Cazurile au fost mediatizate prin anii 1980 la BBC. De aceea, a fost nevoie ca, în ediția a II-a a Codului de Practică al Departamentului de Sănătate din Marea Britanie, să fie reafirmate criteriile de apreciere a morții cerebrale elaborate de Colegiul Regal și publicate în anul 1976. De atunci, conceptul de moarte cerebrală a fost mai larg acceptat de medici și public, cu consecința diagnosticului precoce și a încetării asistenței respiratorii la cazurile cert diagnosticate.

Nu în cele din urmă, este important a fi sensibili la neînțelegerea care poate apărea în domeniul delicat al luării deciziei în medicină. Probabil că cea mai frecventă situație este când unei familii i se comunică imediat după un episod acut de leziune cerebrală că revenirea este "aproape fără speranță". Reanimarea unor asemenea pacienți este uneori cu succes, iar în cazul contrar ea nu ar trebui continuată; dar, uneori, rudele pot ridica ele însele problema donării organelor. Mai degrabă decât a se răspunde că această ofertă este bine venită dar prematură, medicii sau infirmierele pot fi atrași în discuții asupra procedurilor implicate dacă moartea cerebrală se produce. Este ușor de observat cum apare apoi ideea că "ei aproape i-au prelevat rinichii". Același lucru se poate întâmpla în cazul în care nu s-a suspectat inițial efectul unor droguri supresoare asupra trunchiului cerebral, iar depresia acestuia s-a dovedit tranzitorie. Ocazional, doctorii nefamiliarizați cu moartea cerebrală consideră această stare ca expresie a altor stări de inconștiență, ca starea vegetativă. Dar activitatea trunchiului cerebral exclude orice confuzie. Uneori, un pacient cu moarte cerebrală este suspectat de necunoscătorii din jur că este încă viu din cauza persistenței reflexelor spinale – o falsă înțelegere care poate fi prevenită prin explicațiile necesare date tuturor martorilor.

Cea mai bună precauție pentru a evita această neplăcere este un ghid scris la îndemâna unor medici cu experiență. Experiența

medicală este mai importantă pentru stabilirea diagnosticului de bază în cazul morții cerebrale decât pentru testarea prezenței acestuia cu ajutorul testelor funcționale de trunchi cerebral. Rapiditatea stabilirii diagnosticului cauzal și a celui de moarte clinică și rapiditatea asigurării că starea nu este reversibilă sunt factorii importanți de siguranță pentru prestația medicului. Timpii necesari stabilirii diagnosticului sunt variabili: cel puțin 6 ore, dar în medie 12–24 ore. Mai puțin timp este necesar unui pacient cu diagnosticul stabilit care face o recidivă (de exemplu recidivarea unei hemoragii subarahnoidiene după o angiografie); un timp mai îndelungat este necesar pentru pacientul găsit în stare de comă, fără anamneză, cu suspiciune de ingestie de droguri.

În trecut, unii clinicieni au căutat suport diagnostic în investigațiile de laborator desemnate să evidențieze fie oprirea circulației cerebrale, fie absența activității bioelectrice cerebrale. Testele circulatorii sunt complexe și nu fără risc, în timp ce EEG este de multe ori importantă și nu implică vreun hazard. Dar, criticii susțin că EEG este nerelevantă și potențial înșelătoare, întrucât ea reflectă activitatea la nivelul cortexului cerebral și nu la nivelul trunchiului cerebral și asigurarea unei înregistrări corecte poate fi dificilă din punct de vedere tehnic în mediul electric activ al unei secții de terapie intensivă. Criteriile folosite în Marea Britanie pentru diagnosticul morții cerebrale specifică faptul că EEG nu este necesară, în timp ce recomandările americane mai recente statuează utilizarea ei opțională. Totuși, în 1984, două treimi din neurochirurgii și neurologii americani întrebați, încă mai foloseau EEG printre criterii. Contrar Marii Britanii, unde normele naționale au fost întărite în 1976, o treime din acești medici americani nu au urmărit în 1984 cazurile pe baza standardelor naționale, deși acestea fuseseră publicate în 1981. Elementele obișnuite ale practicii și legislația privind moartea cerebrală în lumea întreagă au fost trecute în revistă de Pallis (1990). Ghidul pentru determinarea morții cerebrale la copii după prima săptămână de viață a fost publicat în S.U.A. în 1987. El recomandă ca sub vârsta de un an să fie utilizate teste de laborator. Acestea sunt precauții pentru exactitatea diagnosticului de moarte cerebrală în primele 7 zile de viață iar Colegiile Regale din Marea Britanie au declarat, în 1988, că organele nu trebuie să fie prelevate de la nou-născuți în primele 7 zile de viață.

### Acțiuni după diagnosticul morții cerebrale

Există conceptul larg acceptat azi că dacă creierul este mort persoana este decedată. Aceasta poate ajuta la clarificarea situației dacă un deces poate fi certificat înaintea întreruperii ventilației. Unii medici sunt încă reținuți pentru a da acest diagnostic explicit și deci să acționeze logic și legal prin deconectarea ventilatorului. Ventilația inutilă la pacienții cu moarte cerebrală reduce resursele pentru terapie intensivă, deprivează pacienții de o moarte demnă, prelungește inutil suferința aparținătorilor și este negativă pentru moralul colectivului medical. Pe lângă acestea, oportunitatea donării de organe pentru transplant este depășită, întrucât insuficiența circulatorie treptată determină ca aceste organe să devină inutilizabile pentru donare. Ar fi mai util pentru familia bolnavului, infirmiere, ceilalți pacienți din serviciul de terapie intensivă, dacă medicii ar acționa mai prompt în recunoașterea morții cerebrale și în obligațiile ce decurg din aceasta.



## Starea vegetativă persistentă

Termenul a fost introdus, în 1972, de Jennett și Plum pentru a descrie situația clinică rezultată din abolirea funcției cortexului cerebral cu trunchiul cerebral funcțional. Pacienții vegetativi respiră spontan și nu sunt dependenți de ventilator; altă deosebire de moartea cerebrală este că ei pot supraviețui mulți ani, dacă sunt alimentați și îngrijiți adecvat. Cea mai frecventă cauză a supraviețuirii vegetative după o leziune cerebrală acută este traumatismul craniocerebral sever, mecanismul fiind leziunea axonală difuză severă care întrerupe conexiunile cortico-subcorticale pe o arie mare. În unele cazuri traumatice, leziunea cerebrală hipoxică secundară este un factor asociat. Cele mai multe cazuri netraumatice sunt secundare hipoxiei/ischemiei severe a creierului după stop cardiac, înec sau strangulare, în timp ce puține cazuri sunt secundare hipoglicemiei la diabetici. La necropsia acestor cazuri se găsește necroză neocorticală cu pierderea neuronilor corticali pe o suprafață mare. La copii infecția intracraniană este o cauză la fel de frecventă ca asfixia. Dacă acest termen a fost inițial aplicat supraviețuitorilor după leziuni cerebrale acute, azi este recunoscut că acest sindrom poate să survină în faza finală a bolii Alzheimer sau a demenței multiinfarct precum și la unii copii născuți cu defecte cerebrale congenitale devastatoare. După leziuni traumatice sau netraumatice care determină supraviețuiri vegetative, apare timp de mai multe luni o degenerare progresivă a fibrelor nervoase la distanță de locul leziunii inițiale, demonstrată prin colorație specială la necropsie și reflectate intravital prin lărgirea progresivă a ventriculilor și a spațiilor subarahnoidiene vizualizate prin CT sau RMN. Modificările EEG sunt variabile dar, de obicei, se observă absența răspunsurilor evocate corticale la stimuli somestezici. PET evidențiază depresia severă a metabolismului glucozei în substanța cenușie corticală până la niveluri găsite numai în narcoza barbiturică profundă experimentală.

În practică, totuși, diagnosticul depinde de caracteristicile clinice înregistrate de observatori cu experiență pe o perioadă de timp. Pacientul prezintă perioade lungi de deschidere spontană a ochilor (de aceea este inadecvată denumirea acestei stări comă ireversibilă sau prelungită). Ochii pot urmări un obiect în mișcare și capul se întoarce reflex la un zgomot brusc care produce reacția de tresărire. Cele patru membre sunt paralizate și spastice, păstrând reflexele de postură și de retragere. Fața poate grimasa și se poate auzi un geamăt, dar niciodată cuvinte. Nu există răspuns cu sens la stimuli externi sau comportamente învățate, nici semne ale gândirii elaborate. Se poate trage concluzia că, deși treji, acești pacienți nu sunt conștienți și nu simt disconfort la durere. E necesar să fie deosebiți de pacienții cu sindrom "locked-in" care sunt conștienți și pot comunica numai prin mijloace motorii reziduale, adică prin clipit sau prin mișcări oculare de verticalitate.

Pacienții cu stare vegetativă pot, după perioade variabile de timp, să prezinte ameliorări. Un număr substanțial de cazuri posttraumatice își pot câștiga independența după o lună de stare vegetativă, mai puțini după trei luni, copiii recuperând mai ușor. Alții recuperează un anumit grad de conștiență, devenind sever incapacitați și dependenți. Deși există comunicări sporadice privind recuperarea tardivă cu grad limitat, există un consens că,

după un an, starea vegetativă poate fi considerată permanentă. O dată ajuns în acest stadiu, se ridică probleme etice și economice dacă este înțelept să se continue tratamentul de menținere a vieții. Există dovezi certe că multe persoane privesc supraviețuirea în această stare mai proastă decât moartea, fiind o existență nedemnă și fără beneficiu pentru pacient și un stres pentru familie. Supraviețuirea este posibilă 10-20 ani sau mai mult, cu o alimentație și un nursing adecvate.

Câteva grupuri de opinie au declarat că este adecvat ca acești pacienți să fie lăsați să moară prin scoaterea sondei nasogastrice. În S.U.A., multe cazuri au fost aduse în instanță, unele la Curtea Supremă, cu cererea de a se scoate sonda de alimentație. Aceste instanțe au fost de acord cu aceasta și au indicat că analiza judiciară nu trebuie să fie mult timp prelungită înaintea unei astfel de acțiuni, cu excepția cazurilor de dispută între eventuale părți implicate. La sfârșitul anului 1992, primul caz testat medico-legal din Marea Britanie a ajuns în fața Înaltei Curți, a Curții de Apel și a Camerei Lorzilor, oprirea tratamentului de menținere a vieții fiind declarat legal în unanimitate. Aceasta concordă cu dezvoltarea eticii și practicii medicale în ultimii ani, care prevede importanța susținerii sau a opririi raționale a tratamentului, chiar fără consimțământul (altfel imposibil) pacientului. Pacienții incompetenți medico-judiciar, cum ar fi cei în stare vegetativă, pot să se asigure că preferințele lor vor fi respectate efectuând un testament legalizat în care să-și exprime dorințele de îngrijire medicală în stări limită, sau să desemneze un executor testamentar care să hotărască în numele lor atitudinea în situațiile medicale extreme. Aceste proceduri juridice au devenit în ultimii ani din ce în ce mai frecvente în S.U.A. și în Marea Britanie.

## Bibliografie

### Moartea cerebrală

- Black, P.M. and Zervas, N.T. (1984). *Declaration of the brain death in neuro-surgical and neurological practice*. În: *Neurosurgery* 15, 170-4.
- Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom (1976). *Diagnosis of brain death*. În: *British Medical Journal* 2, 1187-88.
- Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom (1979). *Diagnosis of the death*. În: *British Medical Journal* 1, 322.
- Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom (1988). *Report of Working Party on organ transplantation in neonates*. DHSS, London.
- Gentleman, D., Easton, J. and Jennett, B. (1990). *Brain death and organ donation in a neurosurgical unit: audit of a recent practice*. În: *British Medical Journal* 301, 1203-6.
- Gore, S.M., Cable, D.J. and Holland, A.J. (1992). *Organ donation from intensive care units in England and Wales: two year confidential audit of deaths in intensive care*. În: *British Medical Journal* 304, 349-55.
- Health Departments of Great Britain and Northern Ireland (1983). *Cadaveric organs for transplantation: a code of practice, including the diagnosis of brain death*. HMSO, London.
- Jennett, B. (1981). *Brain death*. În: *British Journal of Anaesthesia* 53, 1111-19.
- Jennett, B. and Hissett, C. (1981). *Brain death in Britain as reflected in renal donors*. În: *British Medical Journal* 283, 359.
- Pallis, C. (1983). *ABC of brain death*. În: *British Medical Journal*, London.



- Pallis, C. (1990). *Brain stem death*. In: *Handbook of clinical neurology: head injury*. (ed. R. Braakman), Vol. 57, pp. 441-96. Elsevier, Amsterdam.
- President's Commission for the Studies of Ethical Problems in Medicine (1981). *Guidelines for the determination of death*. In: *Journal of the American Medical Association* 246, 2184-6.
- Report of Special Task Force (1987). *Guidelines for the determination of brain death in children*. In: *Pediatrics* 80, 298-9.

### Starea vegetativă

- Ashwal, S. et al. (1992). *The persistent vegetative state in children: a report of the Child Neurology Society Ethics Committee*. In: *Annals of Neurology* 32, 570-6.
- British Medical Association. (1993). *Guidelines on treatment decision for patients in the persistent vegetative state*. Annual Report, Appendix 7, In: *British Medical Association*, London.
- Council on the Ethical and Judicial Affairs of the American Medical Association (1990). *Persistent vegetative state and the decision to withdraw or withhold life support*. In: *Journal of the American Medical Association* 263, 426-30.
- Institute of Medical Ethics (1991). *Working Party Report on withdrawing life supporting treatment from patients in a vegetative state after acute brain damage*. In: *Lancet* 337, 96-8.
- Jennett, B. (1991). *Vegetative state: causes, management, ethical dilemmas*. In: *Current Anaesthesia* 2, 57-61.
- Jennett, B. (1992). *Letting vegetative patients die*. In: *British Medical Journal* 305, 1305-6.
- Jennett, B. and Dyer, C. (1991). *Persistent vegetative state and the right to die: the US and Britain*. In: *British Medical Journal* 302, 1256-8.
- Jennett, B. and Plum, F. (1972). *Persistent vegetative state after brain damage*. In: *Lancet* i, 734-7.
- President's Commission for the Study of Ethical problems in Medicine (1983). *Deciding to forego life-sustaining treatment: ethical, medical and legal issues in treatment decisions*. US Government Printing Office, Washington.
- Statement of a Multi-Society Task Force (1994). *Medical aspects of persistent vegetative state*. In: *New England Journal of Medicine*, in press.
- Walsh, T.M. and Leonard, C. (1986). *Persistent vegetative state. Extension of the syndrome to include chronic disorders*. In: *Archives of Neurology* 42, 1045-7.



## 5. Durerea - fiziopatologie și tratament

J.W. SCADDING

(Traducerea: Mădălina Stanciu și Virgil Apostol)

În acest capitol sunt prezentate mecanismele durerii cronice și sunt sugerate indicații pentru diferitele forme de tratament. Durerea este cel mai comun simptom în medicină, fiind de obicei semnalul unor leziuni potențial deteriorante; ea justifică întotdeauna tratamentul dar trebuie căutată de fiecare dată cauza ei. Pentru majoritatea durerilor tratamentul simptomatic adecvat este relativ ușor de realizat, dar în anumite circumstanțe durerea devine o problemă imposibil de tratat, fie din cauza bolii incurabile care se află la originea ei, fie din cauza faptului că este datorată unor leziuni ale segmentelor sensoriale periferice sau centrale ale sistemului nervos, sau, uneori, din cauză că ea este o manifestare a unor tulburări psihiatrice ce nu au fost identificate.

### Definiție

Durerea poate fi definită ca o senzație neplăcută, percepută ca având originea într-o anumită regiune a corpului; ea este provocată în mod obișnuit de procese care deteriorează, sau care sunt capabile să deterioreze țesuturi ale organismului. Cea de-a doua parte a acestei definiții se referă la dureri care sunt cunoscute tuturor și care sunt numite dureri nociceptive, adică dureri cauzate de afectarea țesuturilor periferice și semnalizate de către un sistem nervos intact. Acest tip de durere este diferit de durerea mai puțin obișnuită, totuși frecventă, de tip neuropatic, adică durerea provocată de deteriorarea sistemului nervos însuși (tabelul 5.1). Durerea neuropatică este întotdeauna mai dificil de tratat decât durerea nociceptivă, și aceasta din două motive. În primul rând deoarece multe din cauzele care o provoacă determină leziuni ireversibile la nivelul sistemului nervos periferic sau central și, în al doilea rând, deoarece mecanismele care sunt răspunzătoare de durerea neuropatică sunt cu totul diferite de cele care provoacă durerea nociceptivă și sunt mai puțin bine înțelese. Astfel, deși mai rară, durerea neuropatică este, de obicei, greu tratabilă sau intratabilă.

### Percepția durerii

Intensitatea durerii care constituie răspunsul la un anumit stimul poate fi modificată de câțiva factori care includ: circumstanțele în care a survenit leziunea, anticiparea durerii, experiența anterioară și factori psihologici, cum sunt dispoziția și gradul de preocupare. Intensitatea durerii poate să varieze la intervale scurte de timp, deși leziunea inițială rămâne neschimbată. Astfel de observații sugerează că impulsurile nervoase care creează senzația de durere pot suferi modificări importante la diferite niveluri ale sistemului nervos. Au fost astfel identificate un număr de zone de modulare, atât pentru durerea nociceptivă cât și pentru cea neuropatică, deși mijloacele prin care sunt activate aceste mecanisme endogene de control sunt doar parțial înțelese.

### Mecanismul periferic al durerii nociceptive

#### Tipul de fibră și senzația

Fibrele senzitive mielinizate cu conducere rapidă (între 30 și 100 metri pe secundă) dispun de receptori cu prag foarte scăzut, în timp ce fibrele mielinizate *delta* de tip A cu conducere lentă (viteză de conducere de 4-30 metri pe secundă), ca și fibrele aferente nemielinizate (cu viteză de conducere mai mică de 2,5 metri pe secundă) au receptori care sunt activați de stimuli dureroși. Stimularea selectivă la om a fibrelor aferente izolate, cu mijloace microneurografice, arată că activarea fibrelor groase provoacă o senzație de mâncărime sau de presiune; activarea fibrelor *delta* A și a fibrelor mai groase de tip C provoacă senzații dureroase de scurtă durată resimțite ca înțepături iar activarea fibrelor C lente provoacă o durere difuză și intensă, adesea cu o nuanță de arsură.

### Hiperalgia și sensibilizarea chimică a receptorilor

Hiperalgia, sau răspunsul exagerat la stimuli, care se situează deasupra pragului normal al durerii, este adesea rezultatul unei deteriorări tisulare. Atât sensibilizarea receptorilor periferici cât și sensibilizarea centrală secundară contribuie la hiperalgie.

#### Sensibilizarea receptorilor

Substanțele mediatore ale inflamației, care includ bradikina, 5-hidroxitriptamina, (5HT) histamina și prostaglandinele eliberate ca urmare a leziunilor, sunt foarte algogene. Ele acționează sinergic pentru a determina coborârea pragului fibrelor C și pentru a crește activitatea acestora. Prostaglandinele, care joacă un rol deosebit de important în potențarea durerii și inflamației, sunt acizi grași ce conțin acid arahidonic derivat din fosfolipidele membranelor celulare. Corticosteroizii inhibă formarea acidului arahidonic din fosfolipide, ceea ce constituie baza acțiunii lor analgezice și anti-inflamatorii. Acidul arahidonic este convertit în prostaglandină și prostaciclina, trecând printr-o serie de compuși intermediari, treapta inițială fiind formarea endoperoxizilor prin acțiunea ciclo-oxygenazei. Aspirina, indometacina și alți compuși antiinflamatori nonsteroidieni inhibă această enzimă.

#### Sensibilizarea centrală

În cazurile în care se produce o activare prelungită de tip nociceptiv la nivel periferic, celulele din cornul posterior al măduvei pot să se modifice din punct de vedere al modului în care sunt activate. Cele care în mod normal sunt activate numai de factori nociceptivi încep să răspundă la aferențele cu prag scăzut, astfel încât stimuli periferici lipsiți de nocivitate pot să evoce senzații dureroase.



O astfel de activitate constituie probabil, în parte cel puțin, cauza alodiniei (tulburare caracterizată prin aceea că toate tipurile de stimuli provoacă senzații dureroase) și a hiperpatiei (însușirea senzației de durere la stimulări repetate și persistența durerii după încetarea stimulării).

**Tabelul 5.1. Cauzele durerii neuropatice**

Nervi periferici	
Traumatisme	
Neuropatii cu încarcerare	
Transecțiuni parțială sau completă: cauzalgie, amputație, durere de bont	
Cicatrici dureroase	
Post-toracotomie	
Alte mononeuropatii și neuropatii multiple	
Diabet	
Invadarea nervilor / plexurilor de procese maligne	
Ischemie	
Plexopatie provocată de radiații	
Boli de țesut conjunctiv (artrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, poliarterită nodoasă)	
Polineuropatii	
Diabet	Alcoolică
Tulburări de nutriție	Amiloidă
Boala Fabry	Provocată de isoniazidă
Neuropatia mielo-optică subacută	
Idiopatică	
Afectarea rădăcinii și a ganglionului rădăcinii dorsale	
Expulzie de disc intervertebral	Nevralgie post-herpetică
Arahnoidită	Nevralgie trigeminală
Smulgerea rădăcinii	Compresie tumorală
Rizotomie chirurgicală	
Măduva spinării	
Secțiune completă	Disrafism
Hemisecțiune	Deficiență de vitamina B <sub>12</sub>
Compresie / contuzie	Mielită luetică
Siringomielie	Proceduri chirurgicale
Scleroză multiplă	– cordotomie
Tumori	– mielotomie comisurală
Malformații arteriovenoase	Secționarea tractului Lissauer
Trunchiul cerebral	
Sindromul Wallenberg	Scleroză multiplă
Siringobulbie	Tuberculoză
Tumori	
Talamus	
Infarcte	Leziuni chirurgicale (ventro-posterioare mediale, ventro-posterioare laterale)
	Tumori
Hemoragie	
Corticale și subcorticale	
Infarcte	Tumori
Malformații arteriovenoase	Traumatisme

## Sistemul nervos central

### Cornul posterior

Se știe în prezent că un rol crucial în prelucrarea durerii este cel al cornului posterior. Organizarea celulară complexă a acestuia permite răspunsurilor celulelor individuale la stimularea aferentă să fie profund modificate atât de impulsuri care vin prin alte căi aferente cât și prin impulsurile descendente din creier.

### Anatomie și fiziologie

Cornul posterior are o structură laminată. Stratul cel mai superficial, lamina 1 (substanța gelatinoasă), conține neuroni de talie mică într-o zonă lipsită de mielină. Aceste celule primesc terminațiile multor aferențe nociceptive și își trimit proiecțiile în lamina 2, unde celulele primesc, de asemenea, și aferențe cu prag scăzut. Dimensiunile câmpului receptor și răspunsurile acestor celule variază foarte mult, unele dintre ele având răspunsuri prelungite la o stimulare aferentă scurtă, altele adaptându-se rapid (detectoare de elemente noi), iar altele manifestând mari variații în forma și dimensiunea câmpului receptor într-un interval de minute sau ore. Lamina 3 conține tot celule de dimensiuni mici, similare cu cele din lamina 2, și o rețea considerabilă de dendrite care pătrund aici venind din laminele ventrale profunde. Celulele din laminele 3 și 4 răspund mai ales la aferențe cu prag scăzut. În lamina 5 se găsesc neuroni cu o mare gamă dinamică, care răspund atât la stimuli cu prag jos cât și la stimuli cu prag ridicat. Câmpurile lor receptoare includ deseori o zonă centrală la nivelul căreia toate tipurile de stimuli determină reacții și o zonă mai mare, externă, în care doar stimuli dureroși provoacă un răspuns. Unele celule din lamina 5 răspund la aferențe convergente, somatice și viscerale cu prag înalt, un posibil substrat pentru durerea referită (a se vedea mai jos). Celulele din lamina 6 răspund la aferențe cutanate cu prag înalt și scăzut și la aferențe musculare cu prag scăzut, modul de răspuns fiind sub control descendent. Celulele cu răspunsuri complexe se găsesc și în lamina 7, proiecțiile lor îndreptându-se spre tractul spinotalamic.

Complexitatea crescândă a răspunsurilor aferente din laminele mai profunde ale cornului posterior arată că acestea primesc mesaje nu numai de la periferie ci și din laminele situate mai superficial. Un astfel de aranjament permite modularea recepției durerii sub influența a diverși factori, inclusiv factori segmentari, descendenți sau ascendenți.

### Controlul segmentar

Modularea aferențelor dureroase prin aferențe nondureroase de la nivelul aceluiași segment spinal este unul din mijloacele de atenuare atât a durerii acute cât și a celei cronice. Date experimentale arată că această acțiune de atenuare are loc la nivelul cornului posterior. De exemplu, stimularea electrică cu un curent de înaltă frecvență și amplitudine joasă, de tipul celei folosite pentru stimularea electrică transcutanată a nervilor, reduce gradat, pe o perioadă de câteva minute, răspunsul în salve al celulelor din cornul posterior, determinat de impulsurile dureroase. Această inhibiție este mediată de interneuroni, care sunt deosebit de interesanți în special din cauza conținutului lor în peptide și substanțe opiacee, ei fiind ținta potențială a manipulărilor farmacologice. Acești interneuroni sunt probabil situați mai ales în lamina 2, fiind conectați cu neuroni similari din segmentele învecinate prin intermediul tractului Lissauer, formațiune care poate avea funcția de influențare a excitabilității interneuronilor la nivelul mai multor segmente adiacente ale măduvei (control juxtasegmentar).

### Controlul descendent

Stimularea anumitor zone din trunchiul cerebral poate produce o analgezie profundă, zona cea mai eficace din acest punct de vedere fiind cea a substanței cenușii periapeductale și a nucleului bulbar al rafeului. Substanța cenușie periapeductală își trimite proiecțiile către nucleul mare al rafeului, iar acesta, la rândul lui, trimite proiecții spre măduvă prin cordonul dorso-lateral, până la cornul posterior. O a doua cale descendentă



importantă pornește din locus coeruleus și merge spre cornul posterior.

## Farmacologia măduvei spinării

### Neurotransmițători din neuronii sensoriali primari

În fibrele aferente C și în terminațiile lor din cornul posterior au fost identificate câteva peptide și există date care arată că cel puțin o parte din acestea sunt implicate în funcția de neurotransmitere. Peptidele menționate includ substanța P, polipeptidul intestinal vasoactiv, somatostatina, un peptid de tip colecistokininic și angiotensină. În afară de acestea, în cornul posterior se găsesc glutamat și aspartat care au efecte excitatorii. Substanța P este prezentă în aproape 20% din celulele ganglionilor rădăcinii dorsale și ale terminațiilor acestora din laminele 1 și 2. Doar stimulii dureroși periferici determină eliberarea acesteia. Aplicarea substanței P la nivelul neuronilor din cornul posterior determină o depolarizare întârziată dar prelungită, diferită de răspunsul acestora la stimularea periferică naturală. Pare deci improbabil ca substanța P să acționeze ca un neurotransmițător clasic rapid și este mai probabil ca ea să moduleze răspunsurile cornului posterior pe perioade lungi de timp, atunci când este eliberată împreună cu un alt transmițător. Alte peptide au o funcție similară, neuromodulatoare.

Capsaicina, un extract din piperul roșu, puternic mirositor, desensibilizează fibrele C, epuizează substanța P și abolește inflamația cutanată indusă de substanțe chimice iritante (mediată prin reflexe axonice în fibrele aferente C). Aplicarea topică a capsaicinei este utilă în tratamentul unor stări hiperalgice, mai ales în nevralgia postherpetică.

### Opiaceele endogene și modularea activității măduvei spinării

Prezența receptorilor specifici pentru opiacee și pentru liganzii acestora, endorfinele, a fost pusă în evidență acum 20 de ani, iar mai recent au fost identificate câteva subtipuri de receptori pentru diferite opiacee. Receptorii pentru opiacee și endorfine sunt larg răspândiți în sistemul nervos, inclusiv în terminațiile unor neuroni senzitivi primari. Laminele 1 și 2 din coarnele posterioare, nucleii rafeului bulbar, substanța cenușie periapeductală, locus coeruleus, ganglionii bazali, hipotalamusul și glanda pituitară conțin, de asemenea, acest tip de receptori. Au fost identificate câteva endorfine, dintre care endorfina *beta* este un compus relativ stabil, posibil cu funcții de modulare, cum ar fi cele sugerate pentru substanța P, în contrast cu encefalinele care sunt instabile, fiind deci mai probabil neurotransmițători de tip clasic.

Encefalina este prezentă în concentrații mari în laminele 1 și 2 ale coarnelor posterioare, unde există și numeroși alți receptori pentru opiacee. Aplicarea de morfină sau de encefaline pe neuronii din cornul posterior reduce răspunsul la stimulii nociceptivi aferenți, dar nu are efect asupra stimulilor aferenți cu prag jos, ceea ce indică o inhibiție presinaptică selectivă a aferențelor dureroase, posibil mediată prin receptori pentru opiacee de pe terminațiile fibrelor C aferente. O eliberare redusă de substanță P din terminațiile primare aferente ca urmare a aplicării de opiacee vine în sprijinul acestei idei. Aceste observații experimentale constituie o bază științifică pentru folosirea opiaceelor la nivel spinal în scopul ușurării durerii.

## Farmacologia controlului descendent

În mod experimental, stimularea electrică la nivelul substanței cenușii periapeductale, a nucleului mare al rafeului sau al locus coeruleus reduce răspunsurile celulelor din cornul posterior la stimulii primari dureroși, iar microinjecțiile de opiacee în zona substanței cenușii periapeductale și a nucleului mare al rafeului produce aceleași efecte, care sunt suprimate de naloxon. Atât substanța cenușie periapeductală cât și nucleul mare al rafeului conțin un mare număr de receptori pentru opiacee și encefaline, astfel încât, luate împreună, observațiile de mai sus sugerează că acesta reprezintă un mecanism endogen de control al durerii dependent de opiacee. Cu toate acestea, s-a arătat că 5HT și noradrenalina sunt neurotransmițători implicați în calea de la nucleul mare al rafeului spre cornul posterior, în timp ce proiecțiile de la locus coeruleus spre cornul posterior sunt noradrenergice. Atât administrarea intratecală de 5HT cât și cea de noradrenalină produc analgezie în condiții experimentale, iar administrarea epidurală de clonidină (un *alfa-2*-agonist) are efecte analgezice la om.

## Durerea viscerală și durerea referită

Durerea care pornește din țesuturile profunde, inclusiv durerea viscerală, este diferită de cea superficială, în special în ceea ce privește localizarea și calitatea, fiind resimțită diferit. Posibilitatea unei localizări rapide și precise a stimulilor dureroși cutanați are o funcție protectoare evidentă care duce la îndepărtarea sursei nocive. Efectul durerii profunde și viscerele este de obicei imobilizarea, deoarece îndepărtarea stimulilor dureroși nu este posibilă. Localizarea și promptitudinea senzației de durere nu au caractere la fel de clare ca în durerea superficială; durerea viscerală este adesea prost localizată, ceea ce duce la dificultăți de diagnostic.

Spre deosebire de stimulii nociceptivi aferenți cutanați, identificarea stimulilor nociceptivi viscerali specifici este dificilă. De asemenea, este greu să se stabilească o relație clară între intensitatea și răspunsul stimulului la nivelul a numeroase organe și țesuturi. Distensia severă a canalului hepatic sau a vezicii urinare poate, așa cum s-a demonstrat experimental, să activeze anumite clase de aferențe nemielinizate, care au probabil o funcție nociceptivă. În ceea ce privește receptorii din capsula articulară situația este mult mai asemănătoare cu cea constatată la aferențele cutanate, în sensul că în stările inflamatorii fibrele *delta A* și *C* prezintă o evidentă sensibilizare și pot deveni active în mod continuu. În cazul mușchilor scheletici și cardiac unele fibre nemielinizate de tip C sunt stimulate mai ales, dar nu exclusiv, de ischemie.

Majoritatea aferențelor viscerele proiectează la nivelul celulelor din laminele 1 și 5 din cornul posterior, unde există convergențe cu aferențe somatice. Unele tipuri de stimulare viscerală severă vor activa acești neuroni din cornul posterior, care produc impulsuri ascendente prin fibrele din tractul spinotalamic.

## Durerea referită

Durerea de origine viscerală este în mod obișnuit însoțită de durere referită. De fapt, durerea referită poate să fie durerea predominantă și singura de care se plânge pacientul, putând fi chiar asociată cu algiile cutanate și musculare subiacente, ceea ce determină dificultăți potențiale de diagnostic. Astfel, deși



majoritatea pacienților care au un infarct acut de miocard acuză durere toracică, cu sau fără iradiere, unii vor avea doar durere în zona cervicală anterioară și în brațul stâng. În mod obișnuit, zonele de durere referită de la un anumit organ și hiperalgia cutanată asociată, în cazul în care este prezentă, sunt destul de constante de la un pacient la altul, conformându-se aproximativ unei distribuții segmentare spinale; acest model de distribuție al durerii referite este mai previzibil în ceea ce privește durerea musculară, de exemplu miocardică, decât durerea care își are originea în alte viscere.

### Mecanismul durerii referite

Explicația cea mai plauzibilă a durerii referite este convergența aferențelor profunde și viscerale cu cele somatice la celulele din cornul posterior, astfel încât aferențele din ambele surse sunt capabile să stimuleze activitatea neuronilor spinotalamici. Deoarece creierul primește frecvent informații nociceptive de la structurile somatice, dar numai rareori de la viscere, el va localiza durerea în raport cu structura somatică relevantă. În cazul în care o aferență nociceptivă pornește din viscere, creierul poate să aibă dificultăți cu privire la localizarea sursei durerii; ea poate fi atribuită structurilor somatice care activează în mod normal acea parte a tractului spinotalamic. Diferențele de model dintre impulsurile nociceptive din structurile somatice și din cele viscerale pot contribui, totuși, la identificarea sursei durerii ca fiind viscerală.

Explicația hiperalgiei cutanate și a sensibilității musculare asociate uneori cu durerea referită este mai dificilă. Durerea viscerală poate duce la contractură musculară somatică reflexă care va putea genera propria sursă nociceptivă secundară. O altă posibilitate ar fi ca o creștere reflexă a activității simpatice eferente indusă de durere să coboare pragul nociceptorilor cutanați și musculari. Au mai fost observate și alte manifestări de activitate eferentă simpatică, secundară durerii viscerale, care duce la apariția de tulburări autonome. Dovada cea mai clară a unei astfel de sensibilizări simpatice eferente a nociceptorilor, care apare la nivelul tegumentelor normale și al mușchilor, este distrofia simpatică reflexă, în care blocajul simpatic poate ușura temporar hiperalgia și sensibilitatea musculară (a se vedea mai jos).

### Originile tractului spinotalamic și terminațiile talamice

Tractul spinotalamic este un tract aproape complet încrucișat. El cuprinde fibre de la patru tipuri de neuroni: unii care răspund numai la stimuli non-nocivi și care se află în laminele 4 și 5 din cornul posterior; alți care sunt pur proprioceptivi, având originea în laminele profunde; în lamina 5 se găsesc neuroni cu o mare gamă dinamică ce răspund la stimuli nocivi și non-nocivi; în fine, neuroni din laminele 1 și 2 răspund doar la stimuli nocivi.

În apropiere de talamus, tractul spinotalamic se împarte într-un fascicul mare, care se termină în nucleul ventroposterior, și un fascicul mai mic, medial, care proiectează în nucleii intralaminari și parafasciculari.

Împreună cu tractul spinotalamic urcă și tracturile spinoreticular și spinomezencefalic. Tractul spinoreticular conține fibre ale neuronilor care ajung la nucleii din formația reticulată bulbară, inclusiv nucleul mare al rafeului, și de acolo spre grupul

medial de nucleii talamici. Tractul spinomezencefalic conține fibre ale neuronilor care ajung la formațiunea reticulată mezencefalică, la coliculii superiori și inferiori și la substanța cenușie periapeductală, de unde se dirijează spre nucleii talamici mediali.

### Proiecțiile talamice: aspecte funcționale

Există deci două subdiviziuni principale ale tractului spinotalamic, una care reprezintă o cale directă spre nucleul senzitiv principal talamic (nucleul ventroposterior) unde există o suprapunere cu terminațiile din lemniscul medial. Nucleul are o organizare somatotopică și principala proiecție rostrală se îndreaptă spre cortexul primar somatosensorial. Această dispoziție este concepută astfel încât să servească funcțiile senzitive discriminative ale durerii, adică localizarea, durata și tipul de stimul dureros.

Cealaltă subdiviziune a tractului spinotalamic, care se îndreaptă spre grupurile de nucleii intralaminari și mediali, este suplimentată de proiecții polisinaptice de la bulb și mezencefal prin tracturile spinoreticulat și spinomezencefalic. Neuronii din această parte a talamusului nu au o organizare somatotopică și în mod caracteristic au câmpuri de recepție foarte mari. Proiecția rostrală este foarte difuză și include lobul frontal și neocortexul limbic. Este probabil că această cale deservește componentele autonomă și afectivă ale durerii.

### Alte mecanisme endogene de modulare a durerii

În afară de influențele segmentare și descendente asupra transmisiunii aferente a informațiilor nociceptive care acționează la nivelul cornului posterior, alte două mecanisme au, probabil, importanță clinică.

#### Controlul ascendent

Talamusul medial, care primește o parte din tractul spinotalamic împreună cu tracturile spinoreticulotalamic și spinomezencefalotalamic, are numeroase zone care conțin encefaline și concentrații ridicate de opiacee. În afară de aceasta, în talamusul medial mai există și multe zone care conțin 5HT și care exercită o acțiune inhibitorie asupra celulelor care răspund la stimulii dureroși.

#### Controlul inhibitor difuz al stimulilor nocivi

Numeroase observații clinice au arătat că apariția durerii într-o parte a corpului poate duce la dispariția durerii care se manifestă în altă parte a acestuia. S-a demonstrat experimental că răspunsul celulelor din cornul posterior la un stimul dureros poate fi redus prin acțiunea unui alt stimul dureros, separat, exercitat la un alt nivel segmentar al măduvei, aceasta fără a afecta răspunsul la stimularea aferentă cu prag coborât, ceea ce indică o inhibiție presinaptică. Acest mecanism a fost denumit controlul inhibitor difuz al stimulilor dureroși. Mecanismul lipsește la preparatele experimentale (animalul spinal) la care nu există decât măduva, dispare după distrugerea nucleului mare al rafeului sau ca urmare a depleției de 5HT și este reversibil la naloxon. Aceste observații



sugerează că respectivul control este mediat prin căile dependente de opiacee din trunchiul cerebral și de proiecțiile descendente mediate de 5HT care merg de la nucleul mare al rafeului la cornul posterior.

### Controlul mecanismelor de modulare a durerii

Nu se cunosc decât puține lucruri despre circumstanțele care activează în mod normal inhibițiile segmentare, ascendente și descendente și controlul inhibitor difuz al durerii. Aferențele prin fibrele groase sunt, în mod evident, importante pentru controlul segmentar și pentru influența inhibitorie juxtasegmentară mediată prin tractul Lissauer. S-a arătat că și controlul descendent depinde într-o oarecare măsură de activitatea fibrelor primare aferente. De exemplu, descărcarea neuronilor din substanța cenușie periapeductală poate fi declanșată de stimularea nervilor periferici. Naloxonul determină o creștere a răspunsului celulelor din cornul posterior la stimulii dureroși periferici, indicând prezența unui mecanism analgezic, tonic-activ, mediat de opiacee. Mai rămân multe de aflat cu privire la activarea acestor sisteme analgezice endogene diferite, deși pentru unele dintre ele este deja posibilă o extindere terapeutică. În afară de metode cum ar fi stimularea electrică la diferite niveluri, atât centrale cât și periferice, localizarea opiaceelor endogene, a 5HT și a căilor noradrenergice cu semnificație fiziopatologică demonstrată în ceea ce privește analgezia începe să ofere o bază rațională pentru tratamentul cu opiacee endogene și oferă o speranță pentru aplicarea unor intervenții din ce în ce mai selective în viitor.

## Durerea neuropatică

### Definiție

Termenul de durere neuropatică se folosește aici pentru toate durerile provocate de leziunile căilor senzitive, fie ele centrale fie periferice. Unii autori preferă să facă o separare între sindroamele dureroase periferice, neuropatice și sindroamele dureroase centrale, dar, deoarece este din ce în ce mai clar că leziunile nervilor periferici pot determina schimbări centrale majore și că durerea, în aceste situații, este, cel puțin parțial, rezultatul alterării mecanismelor centrale, este probabil mai simplu să se folosească termenul de durere neuropatică și să se detalieze apoi felul ei în funcție de cauza care o provoacă.

Numeroasele cauze ale durerii neuropatice sunt prezentate în tabelul 5.1. Luate laolaltă, condițiile care afectează neuronul senzitiv primar (inclusiv ganglionul rădăcinii dorsale și rădăcina dorsală) sunt mult mai comune decât cauzele centrale. Boala malignă este o cauză relativ neobișnuită a durerii neuropatice. Cu toate acestea, majoritatea bolilor nonmaligne care sunt listate în tabel nu pot fi controlate complet și permanent. Din acest motiv, pentru mulți bolnavi, durerea neuropatică este o acuză cronică severă.

### Deaferentarea

Gradul de pierdere senzitivă determinat de durerea neuropatică este variabil, chiar în cadrul unei singure categorii diagnostice. Gradul de deaferentare nu reflectă o relație directă cu severitatea durerii. Cu toate acestea, există trei motive pentru care

este util să se estimeze gradul de deaferentare. În primul rând, cu cât este mai mare deaferentarea cu atât este mai probabil că mecanismele din sistemul nervos central joacă un rol important în generarea durerii. În al doilea rând, metodele de contrastimulare, cum ar fi stimularea electrică transcutanată a nervilor, au mai puține șanse de a fi eficace dacă există un grad important de deaferentare, iar în al treilea rând, orice tratament care poate să determine o deaferentare mai importantă va provoca o intensificare a durerii.

### Caracterele clinice ale durerii neuropatice

Caracteristicile clinice majore ale durerii neuropatice sunt prezentate în tabelul 5.2. Spre deosebire de durerea nociceptivă, este adesea imposibil să se pună în evidență un focar lezional în țesuturile periferice. Calitatea durerii este diferită și nu intră în repertoriul experiențelor dureroase anterioare ale pacientului, ceea ce face dificilă descrierea ei. Uneori, apar dureri paroxistice, acute, fulgurante, care se suprapun peste durerile de fond cu caracter continuu. Stările emoționale și starea de oboseală pot face ca intensitatea durerii să varieze la intervale scurte de timp. Instalarea durerii neuropatice poate fi imediat consecutivă cauzei care o provoacă, dar adesea ea apare cu întârziere. De exemplu, este caracteristic pentru durerea talamică să apară într-un interval de 2-3 luni după ce s-a produs infarctul talamic, iar durerea mielopatică să necesite multe luni pentru a se instala, după o leziune traumatică a măduvei spinării. Durerea neuropatică și hiperalgia asociată ei, alodinia și hiperpatia nu sunt limitate în mod obligatoriu la teritoriul unui nerv afectat, sau al unei rădăcini nervoase, ci poate să iradieze pe arii extinse indicând o implicare secundară centrală, acest lucru putând genera dificultăți de diagnostic. Cu toate acestea, există adesea o corelație clară între durere și anomalia senzitivă, iar pierderea senzitivă este deosebit de utilă pentru a face diagnosticul diferențial între durerea neuropatică și cea nociceptivă.

Durerea neuropatică este frecvent asociată cu anomalii ale activității simpatice locale sau regionale, în special când există leziuni ale nervilor periferici, dar aceste anomalii pot să apară și în prezența leziunilor rădăcinilor posterioare, ale măduvei, sau ale talamusului. Rolul posibil al impulsurilor simpatice anormale în determinarea sau întreținerea durerii neuropatice precum și implicațiile terapeutice, sunt discutate în continuare.

### Mecanismele durerii în neuropatia periferică

Studii morfometrice pe biopsii de nervi de la pacienți cu o mare varietate de neuropatii au arătat că ideea mai veche care sugera că senzația de durere ar putea fi rezultatul unui dezechilibru de distribuție a dimensiunilor fibrelor distruse în nervii periferici nu mai poate fi susținută. Deși există neuropatii dureroase în care fibrele de dimensiuni mici sunt păstrate în mod selectiv, sunt alte neuropatii în care deteriorarea fibrelor mari determină rareori durere (de exemplu, neuropatia uremică). Clinica neuropatiilor periferice indică faptul că durerea pare a fi în relație cu rapiditatea modificărilor degenerative ale fibrelor cu diametru mic (de exemplu în neuropatia diabetică sau amiloidă) mai ales când coexistă și o marcată activitate de regenerare a nervului.

În unele mononeuropatii există sensibilitate la nivelul leziunii nervoase. Aceasta se datorează inflamației locale și anomaliilor structurale ale nervului. Durerea aceasta este semnalizată prin intermediul nervi nervorum, având mai curând un



caracter nociceptiv decât neuropatic. Nu se știe în ce măsură acest mecanism al durerii este relevant pentru polineuropatii.

**Tabelul 5.2. Caracteristicile clinice ale durerii neuropatice**

Calitatea durerii: adesea senzație de arsură, aspră, chinuitoare
Uneori dureri fulgurante, paroxistice
Durere asociată cu un grad de incapacitate senzitivă
Asocierea alodinie, hiperalgiei și hiperpatiei este un lucru obișnuit
Disfuncția simpatică este comună, în special în leziunile nervilor periferici
Uneori se asociază distrofie simpatică reflexă
Instalarea durerii poate fi imediată sau tardivă
Intensitatea durerii este adesea puternic influențată de oboseală sau emoții

În anumite situații, ischemia provoacă cu ușurință durere și paretezii, cum este cazul sindromului de tunel carpian, și este probabil că ea este un factor care contribuie la unele neuropatii, de exemplu în mononeuropatia diabetică și în mononeuropatiile asociate cu boli ale țesutului conjunctiv care au o bază micro-angiopatică.

Activitatea simpatică anormală este cu certitudine importantă pentru apariția cauzalgiilor. Blocajul simpatic poate ușura durerea, alodinia și hiperpatia la pacienții cu cauzalgii și alte tipuri de nevralgii posttraumatice, fie că sunt asociate fie nu cu anomalii ale funcției simpatice la nivelul membrului afectat.

Aceste observații clinice au fost completate de rezultatele experimentale obținute în cadrul unor studii efectuate pe diferite tipuri de leziuni nervoase, de la secționarea nervului și formare de nevrom, până la leziuni moderate care determinau o demielinizare reversibilă. Au fost astfel puse în evidență unele anomalii relevante pentru durere, și care sunt prezentate în continuare.

1) Axonii nervilor periferici lezați generează impulsuri la locul leziunii. Acest fenomen este mai intens în cazul fibrelor senzitive axotomizate, în curs de regenerare și afectează toate clasele de fibre mielinizate și nonmielinizate.

2) La nivelul fibrelor deteriorate apare o sensibilitate mecanică marcată, care se reflectă pe plan clinic prin semnul lui Tinel, producând parezie și dureri ce iradiază în teritoriul de distribuție al nervului lezat la percuția acestuia.

3) Fibrele în curs de regenerare capătă sensibilitate *alfa*-adrenergică care face să crească numărul de descărcări ectopice. În regiunile în care nervul a fost deteriorat se poate pune în evidență o interacțiune nonsinaptică între fibrele simpatice eferente noradrenergice și fibrele senzitive. Această proprietate oferă o explicație pentru efectul terapeutic obținut prin blocaj simpatic în cazurile de cauzalgie și alte nevralgii posttraumatice.

4) Ischemia, anoxia, potasiul extracelular crescut și anumite peptide prezente în fibrele nemielinizate din nervii periferici pot să exercite o activitate anormală de generare a impulsurilor la nivelul fibrelor deteriorate.

5) Căldura tinde să crească activitate de generare a impulsurilor ectopice la nivelul fibrelor mielinice, în timp ce răcirea are un efect similar asupra fibrelor de tip C, lucru care poate avea un rol în explicarea hiperalgiei la rece, una din caracteristicile frecvent observate în cazurile de leziuni nervoase periferice dureroase.

6) Anestezia locală suprimă toate impulsurile ectopice care iau naștere în zonele de deteriorare a nervului. În cadrul experimentelor, utilizarea locală a glicerolului, corticosteroizilor, fenitinei și carbamazepinei au redus activitatea anormală. Acțiunea lor în context clinic este, însă, prea puțin marcată (cu excepția administrării de glicerol în cisterna mare pentru tratamentul nevralgiei trigeminale).

7) În afară de interacțiunea senzitivă simpatică, în cazul leziunilor nervilor, mai survin și alte interacțiuni între fibre. Astfel, transmisia efaptică, o cuplare electrică strânsă între fibre, poate fi pusă în evidență experimental dar nu poate fi demonstrată clar la om. Un alt tip de interacțiune a fost denumit "postdescărcare încrucișată", fenomenul constând din inducerea activității într-un grup de fibre senzitive învecinat cu un grup în care are loc o activitate aferentă. Nici în acest caz nu se poate afirma că mecanismul menționat există la om.

8) În afară de generarea de impulsuri la locul leziunii, impulsurile ectopice iau naștere și proximal în celulele ganglionului rădăcinii dorsale. Activitatea continuă a nervului lezat, sensibilitatea mecanică precum și activitatea care ia naștere în celulele ganglionului rădăcinii posterioare au putut fi înregistrate în fibre izolate din nervul uman cu ajutorul metodelor microneurografice.

9) În fine, diferite experimente au demonstrat că există o mare variabilitate în ceea ce privește intensitatea acestor fenomene, această variabilitate având și un caracter specific. Aceasta poate explica enorma diversitate clinică a sindromelor dureroase care se instalează după leziunile nervoase la diferiți pacienți și indică existența posibilității unei variabilități clinico-fiziopatologice similare a durerii ce apare după leziuni ale sistemului nervos central.

## Reacția sistemului nervos central la leziunile nervilor periferici

Unele simptome și semne asociate cu leziunile nervilor periferici nu pot fi explicate pe baza anomaliilor periferice; ele implică modificări secundare în sistemul nervos central. Acestea includ instalarea aproape imediată a durerii și anomalii senzitive asociate care se observă la unii pacienți (de exemplu cauzalgia care se instalează uneori după răniri provocate de glonț) și care apar înainte ca vreuna din anomaliile descrise mai sus să fi avut timpul de a se instala. Alodinia, hiperpatia și modificările simpatice reflexe se pot întinde dincolo de limitele teritoriului nervului afectat și indică existența unor factori centrali.

## Sensibilizarea centrală

În cazurile în care există o activare nociceptivă prelungită în periferie, celulele din cornul posterior își pot modifica caracteristicile lor de activare. Celulele activate în mod normal de stimulii nedureroși încep să răspundă la impulsuri aferente de prag scăzut, astfel încât stimuli periferici non-nocivi pot evoca senzații dureroase, lucru care se intensifică în timp. Acest tip de activitate poate contribui la instalarea alodinie și hiperpatiei.

## Inhibiții reduse

Inhibițiile presinaptice normale din cornul posterior ale activității fibrelor subțiri, prezentate mai înainte, devin mai puțin eficiente în anumite tipuri de leziuni nervoase, iar unele inhibiții postsinaptice sunt și ele mai puțin intense. Mai mult, neuronii din cornul posterior care își pierd complet semnalele aferente încep să descarce salve de impulsuri cu frecvență înaltă, ca în situațiile clinice de tipul smulgerii plexului brahial și a nevralgiei post-herpetice.



## Moartea celulei

După producerea leziunii nervoase care provoacă un flux aferent foarte dureros se poate produce moartea transsinaptică a celulelor din cornul posterior. Este posibil ca aceasta să se producă în situații în care și inhibițiile sunt reduse; mecanismul prin care este provocată moartea celulară este incert.

Toate la un loc, aceste observații, arată că deteriorarea nervilor periferici poate să determine modificări centrale importante, dintre care unele pot deveni ireversibile. Orice intervenții terapeutice, în special cele periferice, vor avea, în cel mai bun caz, un efect limitat.

## Distrofia simpatică reflexă și cauzalgia

### Aspecte clinice

Distrofia simpatică reflexă este denumirea dată unui grup de tulburări, care au drept trăsături comune durerea, alodinia, hiperpatia, modificări sudomotorii și vasomotorii și leziuni distrofice care pot afecta atât țesuturile moi cât și țesutul osos, ducând la o pierdere importantă a funcției membrului implicat. În cazul în care tulburările distrofice sunt marcate, afecțiunea se numește atrofie Sudeck. Astfel definită, distrofia simpatică reflexă include o serie de tulburări cum sunt algodistrofia, osteoporoza posttraumatică, atrofia acută a oaselor și distrofia neurovasculară. Distrofia simpatică reflexă are multe cauze, dar se știe prea puțin despre rațiunea apariției ei, și aceasta doar la o mică minoritate de pacienți care prezintă condițiile listate în tabelul 5.3; nu se știe, de asemenea, care este patogenia modificărilor observate. Nici măcar criteriile de diagnostic nu sunt complet acceptate și cu toate că apar anomalii la investigarea izotopică a oaselor, diagnosticul rămâne de domeniul clinic. Afecțiunea poate fi autolimitantă și de intensitate moderată, dar în unele cazuri este continuu progresivă și duce la incapacitatea funcțională a membrului afectat, care devine foarte dureros și sensibil.

Cauzalgia este definită ca o formă de durere cu nuanță de arsură. Uneori termenul se folosește numai pentru a denumi o astfel de durere asociată cu leziuni parțiale ale nervilor majori ai membrilor. În aceste situații, cauzalgia este aproape totdeauna însoțită de alodinie, hiperpatie și anomalii sudomotorii și vasomotorii, îndeplinind criteriile pentru clasificare în categoria distrofiei simpatice reflexe. Același tip de durere-arsură, însoțită și de alte caracteristici, este provocată de variate cauze ale distrofiei simpatice reflexe. Este deci preferabil să se folosească termenul de cauzalgie pentru a descrie un tip de durere-arsură, fără să se stabilească vreo legătură cu o cauză anume, cu atât mai mult cu cât nu există încă o justificare fiziopatologică pentru a face acest lucru.

### Patogenie

Patogenia distrofiei simpatice reflexe este incertă. Alodinia și hiperpatia care o însoțesc adesea sunt mediate prin fibrele aferente de calibru mare mielinizate, fiind ameliorate la mulți dintre pacienți prin blocaj simpatic. Aceasta implică o sensibilizare la noradrenalină a terminațiilor normale ale fibrelor aferente cu prag scăzut care nu au fost afectate. Conform modelului cel mai larg acceptat al distrofiei simpatice reflexe, ia naștere un cerc

vicios. Cauza inițială care determină durerea duce la transmiterea unor impulsuri nociceptive către măduvă, care, printr-un mecanism necunoscut, provoacă o activare simpatică reflexă prin intermediul neuronilor simpatici preganglionari din coloana intermediolaterală a măduvei spinării. Acest fenomen duce la o creștere a activității simpatice eferente postganglionare care, la rândul ei, și tot printr-un mecanism necunoscut, poate să sensibilizeze terminațiile neafectate ale fibrelor primare din periferie, coborând pragul lor de stimulare, ceea ce duce la un flux aferent crescut și la închiderea cercului vicious. În afară de aceasta, este nevoie de o sensibilizare centrală pentru ca fluxul aferent crescut să fie perceput ca durere. Blocajul simpatic va întrerupe acest cerc vicious prin îndepărtarea sensibilizării periferice a terminațiilor primare aferente.

**Tabelul 5.3. Cauzele distrofiei simpatice reflexe**

Țesuturi periferice
Leziuni ale țesuturilor moi, inclusiv infecții
Fasciită, tendinită, bursită, întindere ligamentară
Fracturi și dislocări
Artrite
Tromboze venoase profunde
Tromboze arteriale
Imobilizare
Nervi periferici și rădăcina dorsală
Traumatismele nervilor periferici
Leziunile plexului brahial
Nevralgia postherpetică
Leziunile radiculare, în special traumatice
Sistemul nervos central
Leziunile măduvei spinării, în special traumatice
Traumatisme craniene
Infarcte cerebrale
Tumori cerebrale
Idiopatică

Problemele pe care le ridică această teorie includ absența oricărei explicații pentru raritatea distrofiei simpatice reflexe și a lipsei de efect a blocajului simpatic la unii pacienți. De fapt blocajul simpatic poate chiar să exacerbeze durerea la unii dintre bolnavi. Se pare că există o mare variație fiziopatologică în cadrul sindromului pe care îl denumim, din punct de vedere clinic, distrofia simpatică reflexă.

### Tratament

Analgezia simplă este rareori eficace. Analgezicele puternice, inclusiv opiaceele, au de cele mai multe ori un efect minim. Blocajul simpatic poate uneori să ușureze în mod dramatic simptomele. În acest caz, blocajele în serie combinate cu fizioterapia pot fi suficiente pentru restabilirea progresivă a bolnavului. În cazurile refractare, analgezia prelungită realizată prin perfuzie epidurală cu anestezice locale, asociată cu proceduri fizioterapice, poate să aibă succes. Nu există trialuri controlate pentru vreunul din tratamentele folosite în distrofia simpatică reflexă, dar s-au comunicat cazuri de ameliorare a simptomelor cu ajutorul corticosteroizilor, al substanțelor antiinflamatoare non-steroidiene, calcitoninei, medicamentelor antiepileptice, blocantelor canalelor de calciu și antidepresivelor triciclice. Cu toate acestea, niciunul din medicamentele de mai sus nu este eficace în cazurile severe de distrofia simpatică reflexă, cum este și cazul altor modalități terapeutice (stimulare electrică, măsuri psihologice). În ciuda tuturor eforturilor, se menține totuși un mic număr de pacienți care au o distrofia simpatică reflexă cu adevărat refractară.



Cererile pacienților de a li se efectua amputarea membrului afectat trebuie respinse din cauza riscului mare de apariție a durerilor de tip membru fantomă, cu toate că există date care arată că incidența durerilor de bont și de membru fantomă este redusă dacă se poate realiza o analgezie bună timp de 2–3 zile înainte de amputare. O astfel de analgezie se poate obține prin blocaj spinal care se va menține atât preoperator cât și postoperator.

Toți pacienții care sunt bănuți de distrofie simpatică reflexă trebuie să fie îndrumați de urgență spre o clinică specializată în tratamentul durerii, deoarece există date care arată că un tratament instituit precoce poate să prevină instalarea unor forme severe ale bolii.

## Durerea provocată de sistemul nervos central

Leziunile sistemului nervos central care duc la instalarea durerii neuropatice implică, de obicei, tractul spinotalamic sau proiecțiile rostrale talamoparietale ale acestuia (vezi tabelul 5.1). În talamus, leziunile care determină dureri de tip talamic (de obicei infarcte) interesează principalii nuclei senzitivi care primesc atât calea lemniscală cât și o parte din tractul spinotalamic. Leziunile pure ale sistemului lemniscălar din coloana dorsală nu produc durere de tip neuropatic, deși leziunile coloanei cervicale dorsale, cel mai obișnuit fiind vorba de plăci de demielinizare, pot să determine un simptom Lhermitte ale cărui senzații sunt neplăcute.

Există, de obicei, o insuficiență senzitivă care însoțește durerea neuropatică centrală, deși gradul de incapacitate poate fi discret și este adesea de tip spinotalamic disociat. Ca și în cazul durerii neuropatice periferice, nu există o corelație clară între severitatea durerii și gradul de pierdere senzitivă.

### Leziunile măduvei spinării

Durerea provocată de leziunile măduvei spinării poate fi localizată, uni- sau bilaterală, dar adesea este difuză și larg distribuită sub nivelul la care s-a produs leziunea. În unele cazuri, durerea este deosebit de intensă la nivel perineal. Ea este în mod uzual de tip continuu, putând avea un caracter de înțepătură, arsură sau de crampă dureroasă. Durerile suprapuse de tip paroxistic, focalizate sau difuze, sunt obișnuite. Atât durerile continue cât și cele paroxistice sunt de obicei spontane, dar oricare dintre ele poate fi exacerbată de mișcare, oboseală sau emoție.

### Leziunile trunchiului cerebral

Leziunile vasculare care afectează bulbul și puntea sunt cele mai comune dintre leziunile trunchiului cerebral care provoacă durere. Scleroza multiplă, tumorile, siringobulbia și tuberculoamele sunt cauze ocazionale. Leziunile limitate la mezencefal nu provoacă durere. Intervențiile operatorii mai vechi, de tractotomie spinotalamică și tractotomie trigeminală pot avea, amândouă, drept rezultat instalarea unor dureri severe, motiv pentru care aceste intervenții nu se mai practică.

### Leziunile talamice

Dejerine și Roussy au fost primii care au descris, în 1906, durerea ca simptom al sindromului talamic. Întregul sindrom

include hemianestezie superficială și profundă, ataxie senzitivă, durere intratabilă, ușoară hemiplegie și uneori coreo-atetoză. Sindromul este determinat aproape totdeauna de infarct, uneori de hemoragie și de malformații arteriovenoase. Foarte rar el poate fi provocat de tumori care implică talamusul. Leziunile chirurgicale terapeutice la nivelul principalilor nuclei senzitivi ai talamusului pot să provoace durere, iar leziunile care iau naștere în mod spontan și care provoacă durere apar predominant la nivelul acestor nuclei, nucleii medial și posterior fiind cruțați.

### Leziunile corticale și subcorticale

Leziunile situate rostral față de talamus care produc durere neuropatică sunt extrem de rare și includ leziuni vasculare, leziuni traumatiche și tumori. Apariția durerii s-a observat și după cortextomie parietală terapeutică, intervenție care nu se mai practică în prezent, ca și după hemisferectomie pentru epilepsii grave cu hemiplegie infantilă sau pentru tratamentul tumorilor.

### Mecanismul durerii neuropatice datorită leziunilor sistemului nervos central

#### Hiperactivitatea celulară

Hiperactivitatea celulelor din cornul dorsal care au fost deaferentate a fost discutată mai sus. În afară de aceasta, se știe în prezent că rizotomia dorsală poate să provoace o dezinhibare similară a celulelor din complexul ventrobazal al talamusului. Acest lucru arată că leziunile caudale pot determina schimbări la nivel rostral, la distanță. Înregistrări directe efectuate la nivelul neuronilor talamici în cursul explorării pacienților cu durere talamică sau mielopatică au pus în evidență salve de descărcări cu frecvență înaltă.

#### Alterarea sensibilității celulelor

La un mic număr de pacienți s-au făcut observații psihofizice în cursul explorării talamusului înainte de a se provoca leziuni sau de a se folosi proceduri de stimulare pentru tratamentul durerii refractare. Același tip de observații (de control) s-a efectuat și la pacienți cu tulburări de motilitate, dar fără durere. La pacienții cu tulburări de motilitate și la cei cu dureri nociceptive intratabile, stimularea tractului spinotalamic sau a complexului ventrobazal nu a provocat decât rareori dureri de tip arsură, spre deosebire de pacienții care sufereau de durere neuropatică, la care durerea și senzațiile de arsură puteau fi evocate prin stimularea mai multor puncte, se raportau la partea contralaterală și se suprapuneau cu zona în care pacientul avea dureri permanente de tip neuropatic. Senzații similare puteau fi provocate de stimularea tractului spinotalamic la nivelul mezencefalului, sau a proiecțiilor rostrale ale talamusului, precum și în cortexul somatosenzorial, fiind întotdeauna raportate la zona în care pacientul acuza dureri permanente.

Aceste fapte constituie dovezi suplimentare că o leziune care se produce la un nivel relativ caudal al sistemului nervos central poate să determine modificări rostrale în porțiuni ale sistemului nervos care nu sunt implicate în leziunea inițială. Activitatea unor celule este modificată în așa fel încât senzațiile evocate de ea este percepută în mod anormal sub formă de durere. Mecanismul prin care sunt produse aceste modificări, în special la nivel rostral, este în



mare măsură necunoscut, dar implicațiile în ceea ce privește tratamentul, mai ales tratamentul neuroablativ, sunt clare.

### **Opiaceele endogene și durerea neuropatică**

Nu există destule date care să indice că opioacele implicate în mecanismul endogen de suprimare a durerii sunt activate de durerea neuropatică. Trialurile terapeutice în care s-a stimulat electric substanța cenușie periapeductală par să arate o eficiență mult mai mare în cazul durerii nociceptive decât în cel al durerii neuropatice. Mai mult, opioacele administrate pe cale sistemică produc o bună reducere a durerii neuropatice doar la un număr mic de pacienți, spre deosebire de durerea nociceptivă care răspunde de obicei bine.

### **Activitatea simpatică și durerea neuropatică datorită leziunilor sistemului nervos central**

Blocajul simpatic periferic temporar poate uneori să amelioreze durerea neuropatică datorită leziunilor sistemului nervos central, ceea ce sugerează că acest blocaj poate acționa prin reducerea sau modificarea parțială a fluxului aferent, cu efecte terapeutice secundare la nivel central. Cu toate acestea, majoritatea pacienților care au dureri datorate leziunilor sistemului nervos central nu răspund la blocajul simpatic și nu sunt comunicări care să menționeze pacienți ce au avut rezultate bune după blocaj simpatic temporar, sau care să obțină o analgezie de durată ca urmare a simpatectomiei permanente.

### **Implicații terapeutice**

Este clar că după leziunile produse la nivelul căilor somatosenzoriale pot apărea numeroase modificări fiziopatologice, la niveluri diferite. Modul în care acestea interacționează nu este cunoscut cu certitudine, deși multitudinea sediilor posibile ale anomaliilor ar putea fi un factor important în explicarea variației în apariția durerii, fie că este vorba de leziuni periferice fie centrale. Este limpede în prezent de ce numeroasele proceduri neuroablative recomandate în trecut pentru tratamentul durerii neuropatice cronice au, în cel mai bun caz, un efect temporar și pot duce, ele însele, la instalarea durerii neuropatice, chiar după ani de zile. Acest lucru a determinat o trecere spre utilizarea procedurilor de stimulare terapeutică. O mică minoritate de pacienți sunt considerați ca posibili beneficiari ai tratamentului neuroablativ, aceștia fiind, aproape exclusiv, pacienți canceroși la care prognosticul general este foarte reținut.

### **Aspectele psihologice ale durerii**

Factorii psihologici sunt adesea de mare importanță în durerea cronică. Nerecunoașterea lor și lipsa încercărilor de a-i trata pot să contribuie în mod considerabil la apariția și întreținerea durerii cronice a pacientului, ducând invariabil la un rezultat nesatisfăcător. Răspunsul individual la durere variază enorm, în special în ceea ce privește gradul în care durerea duce la pierderea funcțiilor normale. Lăsând deoparte problema intensității durerii, care este evident de o mare importanță, trebuie considerați cel puțin încă cinci alți factori. Primul este perceperea

semnificației durerii de către pacient. De exemplu, o entorsă a gleznei, deși foarte dureroasă, are o cauză precisă și posibilitatea cunoscută de a se vindeca, în timp ce durerile de cap persistente pot da naștere temerilor de tumoare cerebrală și pot fi asociate cu o pierdere funcțională mult mai importantă. În al doilea rând, deosebirile de personalitate și de structură psihologică au și ele o influență importantă. Acest lucru este în mod special valabil pentru persoanele anxioase, care au nevoie de o analgezie mai puternică și la care decompensarea comportamentală este mai mare decât ar fi normal. În al treilea rând, factorii de mediu din viața socială, domestică și din activitatea pacientului au o influență puternică asupra modului de percepere al durerii și asupra efectelor ei. În al patrulea rând, factorii culturali pot fi și ei importanți. Comportamente legate de durere care sunt permise și chiar așteptate într-o societate pot fi inacceptabile într-o altă societate. În legătură cu acest aspect trebuie arătat că comportamentul față de durere este învățat într-o perioadă îndelungată, în copilărie și adolescență, și că pot exista circumstanțe neobișnuite și individuale în unele familii care duc la reacții anormale față de durere. În fine, beneficiile derivate din problemele medicale, nevoia de a prezenta un anumit tip de comportament cu conotații medico-legale, precum și dorința de a beneficia de concediu și de a păstra indemnizațiile de incapacitate pot să devină factori importanți, cu mare influență asupra exprimării acuzelor și cu efecte asupra capacităților funcționale.

O apreciere a acestor factori este deci esențială pentru evaluarea generală a pacienților care acuză dureri cronice. Adesea, pacienții fie ignoră existența acestor factori fie nu doresc să discute aspectele psihologice, lucru care contrastează puternic cu disponibilitatea lor de a discuta aspectele somatice ale durerii.

Există numeroase controverse legate de trăsături ale personalității care pot predispuce unele persoane la instalarea durerii cronice. Problema principală în cazul pacienților care sunt asistați în clinicile pentru tratarea durerii este că ei au suferit de durere un timp îndelungat și că acest lucru i-a modificat psihologic. Obținerea unor date rezultate dintr-un control adecvat este foarte dificilă pentru multe tipuri de stări dureroase. Cu toate acestea, este clar că anumiți factori psihologici par să predisună unii pacienți la instalarea durerii cronice. Anomalii psihologice obișnuite prezente la pacienții cu dureri cronice includ depresiunea, pierderea libidoului, tulburări de somn, starea de oboseală, reducerea activității și preocupare pentru starea somatică.

### **Factori psihiatrici care predispun la apariția durerii cronice**

Pacienții care suferă de depresie majoră se regăsesc mai frecvent în rândul celor care suferă de dureri cronice. Depresia preexistentă scade capacitatea pacienților de a se acomoda cu durerea cronică. Durerea intensifică depresia care, la rândul ei, va duce la o sporire a acuzelor dureroase. Atenția exagerată acordată tratamentului elementului somatic al durerii pacientului deprimat și ignorarea depresiei și a necesității de a o trata duc la rezultate nesatisfăcătoare ale tratamentului durerii.

### **Tulburările de somatizare**

Acestea se referă la o stare cronică, care debutează înainte de vârsta de 30 de ani, adesea mult mai devreme, în cadrul căreia pacienții acuză un mare număr de simptome somatice, la momente diferite, asociate cu certitudini de nezdruccinat că suferă de boli



grave. La acest grup de pacienți durerea este adesea una din acuze. Uneori sunt necesari mai mulți ani pentru ca tulburarea să devină evidentă și, în general, ea este diagnosticată mai rar. Tratamentul este totdeauna dificil, dar diagnosticul ar trebui să determine o abordare mai atentă și mai selectivă în investigarea simptomelor nou apărute.

### Tulburările de conversie

Și în acest caz este vorba de acuze care nu sunt sprijinite de existența unor modificări somatice. Pacienții din această categorie tind să prezinte doar un singur simptom, acesta putând fi durerea cronică, spre deosebire de pacienții din categoria precedentă care adesea au simptome multiple. O altă trăsătură distinctivă a acestei tulburări este relativa indiferență față de simptome și a efectelor acestora, precum și provocarea lor de către evenimente cu mare semnificație afectivă pentru pacient. Tratamentul simptomatic are efecte foarte limitate iar vindecarea nu se poate obține decât cu ajutorul tratamentului psihiatric corespunzător.

### Ipohondriile

Prin ipohondrie se înțelege preocuparea nejustificată în legătura cu prezența unei boli grave, frecvent o anumită boală, preocupare care dăinuie mulți ani, de exemplu în legătură cu boala canceroasă. Pacientul se plânge excesiv în legătură cu simptome fără importanță și devine extrem de anxios, deși nu este incapacitat fizic, spre deosebire de unii pacienți cu tulburări de somatizare și mulți dintre cei cu tulburări de conversie. Și în acest caz, pentru a fi eficace, tratamentul necesită colaborarea psihiatrului.

### Durerea psihogenă

Această categorie, distinctă de cele enumerate mai sus, este discutabilă. Cu toate acestea, la unii pacienți, apariția durerii este o modalitate de a sublima probleme de vinovăție, care își au frecvent originea în sentimente de natură agresivă, sau în comportamente sau emoții sexuale inadmisibile sau inacceptabile. Experiențele din copilărie sunt considerate a fi importante. Ameliorarea simptomelor dureroase la acești pacienți necesită adesea un tratament psihiatric prelungit, care întâmpină dificultăți deoarece anomalia psihologică este adânc înrădăcinată, fiind legată de evenimente din copilărie.

### Indicații pentru tratamentul durerii cronice

Nu este scopul acestui capitol de a descrie tratamentul numeroaselor sindroame dureroase individuale pentru care pacienții sunt îndrumați spre o clinică specializată. În tabelul 5.4 sunt listate câteva dintre problemele cele mai obișnuite. Se poate vedea că unele dintre acestea necesită o colaborare cu un specialist corespunzător. La acești pacienți, problemele de diagnostic pot continua și este esențial să se revizuiască periodic cauza durerii. Clinicile multidisciplinare pentru tratamentul durerii au un personal de bază ce include anesteziști, fizioterapeuți, specialiști în boli profesionale și psihologi, dar este important ca acestora să li se asocieze și alți specialiști, în special un neurolog și un psihiatru.

## Măsuri locale

### Contrastimularea

Majoritatea durerilor sunt locale și măsurile de tratament local trebuie întotdeauna să fie aplicate în primul rând, deși poate fi necesară o combinație de tratament local și sistemic. Indiferent de tipul de durere, fie că este vorba de durere nociceptivă fie neuropatică, tehnicile de contrastimulare pot fi de ajutor. Aceste metode simple și eficace sunt adesea neglijate, în favoarea tratamentului sistemic cu medicamente care, de obicei, are efecte secundare nedorite.

### Căldura și frigul

Multe din durerile musculo-scheletice rezistente la tratament răspund la aplicarea de căldură fie sub formă de căldură radiată fie ca aplicații calde. Durerea neuropatică tinde să fie exacerbată de frig, excepție făcând nevralgia postherpetică unde aplicarea de împachetări reci timp de 20 de minute poate să reducă alodinia pe o durată de câteva ore.

### Vibrațiile și ultrasunetul

Atât durerea nociceptivă cât și cea neuropatică pot să răspundă la aceste tratamente simple; vibrațiile sunt mai practice în cazul tratamentelor de durată, deoarece se pot aplica regulat de către pacient la domiciliul său. Aplicarea regulată a ultrasunetelor timp de câteva săptămâni poate avea un efect de durată, de exemplu în nevralgia postherpetică.

### Stimularea electrică transcutanată și acupunctura

Stimularea electrică transcutanată, acționând prin inhibiție segmentară, este eficace într-un mare număr de afecțiuni cronice dureroase diferite ca origine, dar este probabil mai eficientă în tratamentul durerilor neuropatice decât în cele nociceptive. Stimularea electrică transcutanată poate să producă analgezie pe o zonă mai mare decât ar fi justificat din punct de vedere al inhibiției segmentare, acest lucru fiind probabil datorat mecanismului difuz de control inhibitor al stimulilor dureroși despre care am vorbit deja. O perioadă de încercare de 2-3 săptămâni, în care pacientul aplică electrozii în diverse zone, este esențială înainte de a trage concluzia că metoda este nefolositoare.

Acupunctura acționează probabil prin inhibiție segmentară și prin controlul difuz inhibitor al stimulilor dureroși. Acesta din urmă este mai marcat în cazul contrastimulării prin acupunctură decât cu stimularea electrică transcutanată.

Nivelul endorfinelor din LCR este crescut ca urmare a acupuncturii, dar nu și după stimularea electrică transcutanată, iar analgezia indusă de stimularea electrică transcutanată nu este suprimată de naloxon. Deși controlul inhibitor difuz poate fi mediat parțial de opiacee, stimularea electrică transcutanată pare să inducă un alt tip de control inhibitor difuz, care nu este dependent de mecanismul opiaceelor endogene.

### Anestezicul local

Un unguent simplu cu lignocaină, deși se absoarbe doar în mică măsură, poate fi de ajutor în zonele de alodinie și hiperpatie severă, în special la unii pacienți care au sindroame dureroase provocate de cicatrice, bonturi de amputație sensibile și nevralgie postherpetică.



**Tabelul 5.4. Situații întâlnite în mod obișnuit în clinicile specializate în tratamentul durerii**

Dureri musculo-scheletice
Artrita cronică degenerativă neinflamatorie, mai ales vertebrală
Dureri greu de definit: fibromialgia
Dureri mixte, musculo-scheletice și radiculare
Durerile lombare și ale membrilor inferioare:
– dureri lombare iradiate
– dureri radiculare
– eșecuri după tratamentul chirurgical lombar
– arahnoidite
Durerile cervicale asociate cu brahialgie:
– dureri musculo-scheletice
– dureri radiculare
– eșecuri după tratamentul chirurgical cervical
Nevralgia postherpetică
Mononeuropatii dureroase:
– post-traumatice
– durere persistentă cu încălcare
Polineuropatii dureroase, mai ales neuropatii ale fibrelor subțiri
Alte dureri neuropatice:
– durerea talamică
– durerea mielopatică, în special după traumatisme
– smulgerile de plex brahial
Cefalee dificilă și dureri faciale
Durere cronică perineală, fără cauze locale evidente
Tulburări psihiatrice:
– tulburări de somatizare
– durerea psihogenă

### Aplicarea topică de capsaicin

Capsaicina (0,075%) poate, de asemenea, să fie eficientă în astfel de situații, probabil prin acțiunea de desensibilizare a fibrelor aferente de tip C pentru perioade îndelungate de timp. Pe de altă parte, există riscul ca la anumiți pacienți să provoace o senzație de arsură dureroasă intolerabilă.

### Injectiile locale de anestezic și opiaceele administrate spinal

Blocajul anestezic al țesuturilor periferice, al nervilor periferici sau rădăcinilor poate fi folosit în trei moduri. În primul rând, se poate defini cu mai mare precizie originea unei anumite dureri. În al doilea rând, anestezicul administrat într-un punct de declanșare periferic, de exemplu în mușchi, poate să reducă aria de iradiere a durerii și să constituie un tratament eficient cu serii de injecții. În al treilea rând, în cazul durerii neuropatice datorită leziunilor nervilor periferici sau leziunilor radiculare, imposibilitatea de a suprima în totalitate durerea cu ajutorul unor blocaje corect efectuate indică contribuția unui element secundar, de durere centrală, care este mai puțin tratabil cu măsuri terapeutice aplicate periferic. O serie de studii comunică un răspuns mai bun la aplicarea unei combinații de anestezic local și corticosteroizi în cazuri de cicatrice dureroase, și leziuni ale nervilor periferici, cum ar fi neurinoamele. Pe de altă parte, modificările tisulare locale provocate de injecții pot să determine exacerbară durerii.

Injectarea epidurală a unui anestezic local, cu sau fără asociere cu un opiaceu, poate produce analgezie pe o suprafață mare. Utilizarea acestei metode în analgezia obstetricală și în alte proceduri este bine stabilită. În vederea reducerii durerii cronice, injectarea epidurală, unică sau repetată, poate avea un efect parțial de durată la unii pacienți. Utilizarea unor opiacee foarte solubile în lipide, cum este fentanilul, asigură o absorbție locală rapidă în

țesutul nervos din regiunea vârfului cateterului producând o analgezie bună și cu reducerea riscului de difuziune a medicamentului. Astfel, calea epidurală poate fi folosită cu siguranță la orice nivel al coloanei, cu excepția zonei cervicale din cauza riscului mai mare de a produce depresie respiratorie. Durerile lombare asociate cu dureri radiculare care nu pot beneficia de tratament chirurgical, arahnoidita și brahialgia asociată cu dureri cervicale pot să răspundă bine la astfel de tratamente.

O metodă recent introdusă pentru tratamentul durerii care nu este de origine malignă este perfuzia epidurală cu un anestezic local asociat cu un opiaceu timp de 2–3 săptămâni. La unii pacienți o astfel de perioadă de analgezie poate să rezulte în ușurarea de lungă durată sau chiar permanentă a durerii, deși, în mod obișnuit, durerea reapare cu aceeași intensitate după zile sau săptămâni.

Un grad variabil de blocaj motor se manifestă ca urmare a analgeziei epidurale, asociat uneori cu pierderea controlului sfincterian vezical și intestinal, deși este posibil să se obțină cantitatea de medicament care se folosește, astfel încât să se obțină blocaj sensorial unilateral localizat, ceea ce se însoțește de un deficit motor minim, fără tulburări sfincteriene. Perfuzia epidurală sau intratecală de opiacee pe perioade îndelungate de timp s-a dovedit a fi utilă în tratamentul durerii pelviene provocate de cancer.

Injectarea unor concentrații foarte reduse de morfină în ventriculul III poate produce o analgezie profundă, riscul de depresie respiratorie fiind mic. Această procedură a fost recomandată pentru diminuarea durerii bilaterale provocată de cancerul regiunii cervicale și a bazei craniului, dar este posibil ca ea să capete și aplicații mai largi.

### Blocajul simpatic

Injectarea intravenoasă a blocantelor simpatică cu acțiune scurtă (fentolamin) are o oarecare valoare pentru identificarea acelor pacienți la care durerea este întreținută de o componentă simpatică și pentru a prezice răspunsul la alte tipuri de blocaje simpatică, fie blocajul local anestezic al ganglionilor simpatici cervicali sau lombari, fie blocajul regional intravenos cu guanetidin (cu tehnica de blocaj Bier), prin care administrarea se face în braț sau în gambă, și care permite să se obțină un blocaj simpatic parțial cu o durată de câteva zile. În cazurile în care durerea provocată de o leziune nervoasă periferică este întreținută de o componentă simpatică, se poate obține, uneori, un efect analgezic cumulat cu ajutorul unei serii de astfel de blocaje. Rezultatul simpatectomiei permanente, cu proceduri chirurgicale sau chimice (fenol), este adesea descurajant din motive care nu sunt clare. Un risc suplimentar pe care-l reprezintă simpatectomia cu fenol este acela de deteriorare a plexurilor din vecinătate (brahial sau lombosacral). Din acest motiv este preferabil să se folosească blocaje simpatică temporare repetate.

### Medicamente administrate pe cale sistemică

#### Analgezicele simple, antiinflamatoarele non-steroidice și opiaceele slabe

Analgezicele simple, cum sunt paracetamolul și aspirina, agenții antiinflamatori nonsteroidici și opiaceele slabe (inclusiv codeina, dihidrocodeina și dextropropoxifenul), agoniștii parțial



opioacei (buprenorfina), medicamentele mixte, agoniste-antagoniste (pentazocina) și opioacele puternice pot avea un efect benefic în cazul durerii nociceptive. Tratamentul de lungă durată poate fi limitat din cauza efectelor secundare, iar în cazul opioaceelor se pun și probleme suplimentare legate de riscul de obișnuință și de toxicomanie. Trebuie să se facă o evaluare clinică atentă atunci când se intenționează utilizarea oricărui medicament analgezic pentru perioade îndelungate de timp. Toate aceste analgezice sunt mult mai puțin eficiente în tratamentul durerii neuropatice. Cu toate acestea, mulți pacienți cu dureri neuropatice, atât de origine centrală cât și periferică, confirmă un grad oarecare de analgezie de durată, mulți dintre ei preferând să li se administreze opioace slabe sau simple analgezice pe termen lung. Trebuie totdeauna să se reziste la insistențele bolnavilor de a li se prescrie morfină sau alte opioace puternice dacă durerea nu este provocată de o boală malignă.

### **Medicamentele psihotrope: antidepressive, tranchilizante și neuroleptice**

Depresia însoțește în mod frecvent durerea cronică și scade toleranța la durere. Tratamentul antidepressiv va ajuta pacienții care suferă de depresie, indiferent care este tipul de durere pe care-l acuză. Antidepressivele triciclice au un efect de amplificarea a căii analgezice bulbospinale descendente către cornul posterior, mediată de 5HT, și din punct de vedere teoretic au un efect analgezic independent de cel antidepressiv. Efectul analgezic al amitriptilinei a fost demonstrat clar în unele cazuri de dureri neuropatice, în special în cazurile de nevralgie postherpetică. Zimolidina, un agent triciclic cu efect serotoninergic mai puternic decât al amitriptilinei, este însă mai puțin eficientă, iar noile preparate, mai selective, inhibitori ai serotoninei nu sunt superioare amitriptilinei din punct de vedere al efectului lor analgezic.

Benzodiazepinele, cum sunt diazepamul, oxazepamul și clordiazepoxidul pot fi de folos pentru diminuarea de scurtă durată a anxietății și a spasmului muscular asociat cu unele dureri. Cu toate acestea, utilizarea lor cronică este limitată din cauza efectelor de tip sedativ, disforic, din cauza dependenței și a efectelor severe la întreruperea tratamentului care pot apărea la unii pacienți. Acest lucru este în mod special valabil pentru lorazepam.

Pentru tratamentul durerii neuropatice au fost recomandate adesea medicamentele neuroleptice dar în absența unor date clare, care să confirme efectele pozitive în cadrul trialurilor controlate, este preferabil să se evite administrarea acestor preparate din cauza efectelor lor extrapiramidale. O excepție este clorprotixenul care poate fi de folos într-o varietate de dureri neuropatice și care, la dozele uzuale (până la 45 mg/zi), nu produce efecte extrapiramidale.

### **Medicamentele antiepileptice**

Aceste medicamente nu au efecte asupra durerilor nociceptive. Cu excepția efectului remarcabil de specific al carbamazepinei în tratamentul nevralgiei trigeminale, medicamentele antiepileptice sunt ineficiente și în durerea neuropatică. Deși s-a afirmat despre carbamazepin, fenitoin, valproat și clonazepam că ar fi utile pentru tratamentul acestui tip de durere, singurele rezultate pozitive au fost raportate în cadrul unor studii pe termen scurt și necontrolate.

### **Medicamentele care blochează simpaticul**

Cu excepția fentolaminei, nici *alfa*- și nici *beta*-blocantele nu par să aibă un efect analgezic de lungă durată în tratamentul durerii cronice.

### **Medicamentele cu efect de stabilizare a membranei**

Perfuziile intravenoase cu lignocain folosind doze de 1 mg/kg reduc durerea neuropatică și alodinia asociată acesteia, ca și hiperpatia, dar acesta nu este un mod practic de tratament pe termen lung. Mexiletina, care poate fi administrată pe cale bucală, are proprietăți de tip anestezic și de stabilizare a membranei, exercitând un efect analgezic de scurtă durată în neuropatia diabetică periferică dureroasă. Cu toate acestea, tratamentul pe termen lung, atât în cazul acestei neuropatii cât și în altele, precum și într-o varietate de dureri neuropatice centrale, nu are efecte analgezice.

### **Rolul chirurgiei în tratamentul durerii cronice**

Indicațiile de tratament chirurgical al durerii cronice sunt foarte limitate în prezent. Aceste indicații și unele comentarii cu privire la aspecte particulare ale unor leziuni situate la niveluri diferite sunt discutate aici.

#### **Neuroliza periferică**

Riscul de a produce dureri de tip neuropatic prin aplicarea procedurilor neurolitice este mare. Neurectomia parțială percutană intercostală prin folosirea frecvențelor radio poate să reducă durerea provocată de invazia malignă a peretelui toracic. Aceeași tehnică reduce alodinia din nevralgia postherpetică, dar tinde să amplifice deaferentarea și poate determina o exacerbare a durerii. Neuroliza pentru tratamentul altor mononeuropatii senzitive benigne, cum este meralgia paresthică, poate să permită obținerea unei analgezii de scurtă durată dar, de obicei, are drept rezultat apariția ulterioară a unui alt tip de durere, mai intensă. În afară de aceasta, pierderea senzitivă însăși este greu tolerată. Combinația de pierdere senzitivă și durere este cunoscută sub numele de anestezie dureroasă și constituie o problemă în special când se produce la nivel facial, fiind provocată de proceduri neurolitice folosite în tratamentul nevralgiei trigeminale.

#### **Rizotomia**

Aplicarea procedurilor chirurgicale la nivelul rădăcinilor posterioare are avantajul teoretic de a determina leziuni selective ale fibrelor senzitive, dar pot fi necesare intervenții pe mai multe rădăcini adiacente, deoarece majoritatea leziunilor periferice sunt rareori limitate la o singură rădăcină. În astfel de situații, pierderea senzitivă este inacceptabilă. Deși rizotomia a fost recomandată pentru tratamentul unor tulburări cum este nevralgia occipitală și coccidinia, rezultatele pe termen scurt nu pot fi prevăzute și riscul de a produce un nou tip de durere neuropatică cronică este mare.

#### **Leziunile zonei de intrare a rădăcinii posterioare**

Leziunea zonei de intrare a rădăcinii posterioare în măduvă a fost imaginată de Nashold și se bazează pe observația că neuronii



deaferențați din cornul posterior au o activitate dezinhibată. Acest lucru este relevant pentru unele situații cum este nevralgia postherpetică și smulgerea plexului brahial. Leziunile sunt produse prin termocoagulare sau cu radiație laser în straturile superficiale ale cornului posterior la nivelul segmentelor spinale deaferentate. Ca și în cazul altor proceduri neuroablative, dimensiunea leziunii provocate este dificil de controlat și instalarea unui grad oarecare de slăbiciune piramidală ipsilaterală este destul de obișnuită, ceea ce indică o leziune care se extinde mult în profunzimea cornului posterior. Durerea provocată de smulgerea plexului brahial este singura indicație acceptată în prezent pentru practicarea acestei intervenții, deși ea ar putea avea un rol și în durerea mielopatică asociată cu paraplegie. În nevralgia postherpetică există un risc inacceptabil de instalare a unor deficite motorii, iar acest fapt împreună cu rezultatele variabile în ceea ce privește obținerea analgeziei au determinat majoritatea centrelor să abandoneze acest tip de intervenție în nevralgii.

### **Cordotomia anterolaterală**

Secționarea tractului spinotalamic în cvadrantul anterolateral al măduvei, intervenție care în prezent se efectuează cu ajutorul frecvențelor radio termocoagulante aplicate percutan la nivelul C<sub>2</sub>, este folosită pentru diminuarea durerilor canceroase contralaterale. Analgezia poate fi de scurtă durată, astfel încât procedura este indicată doar pentru pacienții care au un prognostic de supraviețuire de maximum câteva luni. Practicată de un specialist cu experiență, riscul de complicații este deosebit de redus.

### **Talamotomia**

S-au făcut numeroase încercări de a obține o analgezie de durată prin producerea selectivă de leziuni la nivelul nucleilor talamici posteriori și mediali în care sunt proiectate o mare parte din terminațiile tractului spinotalamic. Leziunile provocate la nivelul grupului intralaminar produc cea mai bună analgezie și sunt recomandate pentru durerile cronice rezistente la tratament, fie că este vorba de dureri nociceptive fie de dureri neuropatice. Din păcate, analgezia nu durează decât câteva luni și există riscul apariției unor noi tipuri de disestezie legate de intervenție.

### **Leucotomia**

Analgezia se poate obține prin leucotomie, intervenție care distruge conexiunile frontotalamice. Pacienții afirmă că durerea este prezentă dar nu-i tulbură la fel de mult sau în același fel ca înainte de operație. Din păcate, această analgezie poate fi obținută doar cu prețul unor modificări ale personalității.

### **Stimularea sistemului nervos central**

#### **Stimularea coloanelor posterioare**

Stimularea directă a coloanelor posterioare are o serie de avantaje față de alte metode (de exemplu, metoda de stimulare electrică subcutanată) în sensul că poate avea efecte pe arii mult mai întinse. Stimularea coloanelor dorsale este eficientă doar în cazurile în care regiunea dureroasă este acoperită de stimulare, lucru care adesea este dificil de realizat din punct de vedere tehnic.

În plus, la mulți dintre pacienți rezultatele bune inițiale nu se mențin o perioadă mai îndelungată, din motive care nu sunt întotdeauna clare. Stimularea coloanelor dorsale poate fi deosebit de utilă în cazurile în care durerea afectează un singur membru inferior, de exemplu în cazul eșecurilor chirurgicale pentru tratamentul radiculitei lombosacrate, sau în prezența arahnoiditei. Inhibiția segmentară la nivelul cornului posterior este unul din mecanismele posibile de acțiune ale stimulării coloanei posterioare, tot așa cum este inhibiția rostrală la stimularea talamusului. Stimularea coloanelor dorsale nu ridică nivelul endorfinelor din LCR, iar analgezia pe care o induce nu este reversibilă la naloxon.

#### **Stimularea substanței cenușii periapeductale**

Stimularea acestei formațiuni la nivelul extensiei ei rostrale spre ventriculul III din hipotalamus, așa-numita substanță cenușie periventriculară, activează căile analgezice mediate de opiacee și s-a folosit pentru tratamentul durerilor refractare. Este însă o tehnică dificilă, iar difuzarea stimulării duce adesea la efecte secundare, inclusiv nistagmus și alte tulburări oculomotorii, greață, vertij, dispnee, anxietate și panică. Suprastimularea duce la obișnuință și dispariția efectului. Procedura este relativ ineficăce în tratamentul durerii neuropatice. În prezent se folosește puțin.

#### **Stimularea talamică**

Stimularea principalilor nucleii senzitivi talamici poate produce analgezie, probabil printr-un mecanism de poartă, similar cu cel care operează în stimularea electrică transcutanată și în stimularea coloanelor dorsale. S-a folosit pentru tratamentul durerilor nociceptive și neuropatice refractare, inclusiv pentru durerea talamică. Tehnicile stereotaxice asociate cu ghidaj tomografic computerizat permit o amplasare precisă a electrozilor și, spre deosebire de talamotomie, riscul de a provoca leziuni capsulei interne învecinate și altor structuri este acceptabil de mic. Cu toate acestea, așa cum se petrec lucrurile și cu alte tipuri de stimulare neurală, rezultatele sunt imprevizibile iar analgezia obținută este de scurtă durată.

### **Măsuri psihologice**

Lăsând de-o parte tulburările psihiatrice asociate cu durerea, despre care s-a discutat anterior, și care necesită în primul rând un tratament de specialitate, intervenția psihologică are un rol important în tratamentul durerii cronice. La un nivel fundamental, explicarea atentă a naturii problemei, și în mod particular a durerii neuropatice nonmaligne, este foarte importantă, ca și asigurarea pacientului că durerea nu indică o evoluție progresivă a unui tip oarecare de deteriorare tisulară. A-i face pe pacienți să accepte un grad de responsabilitate pentru durerea pe care o resimt și pentru tratamentul acesteia este uneori primul pas pe calea controlului durerii de către acesta. Implicarea pacientului în adoptarea unor măsuri terapeutice cum este stimularea transcutanată va face să se accentueze sentimentul pacientului că își poate controla durerea.

În afară de aceste procedee simple, există o serie de alte proceduri psihologice utile care includ terapia de relaxare, biofeedback, precum și metode cognitive și comportamentale, care constituie baza a numeroase programe de control al durerii. Hipnoza are un rol limitat în tratamentul durerii cronice, dar poate să aibă succes în cazul persoanelor susceptibile.



## Reabilitarea

Importanța reabilitării pentru pacienții cu durere cronică nu poate fi îndeajuns subliniată. Pentru mulți dintre aceștia, durerea a constituit punctul central al existenței lor perioade îndelungate de timp, efectele fiind considerabile din punct de vedere al limitării capacității de muncă și al altor activități, precum și al impactului asupra relațiilor personale. Sunt necesare eforturi multidisciplinare la toate nivelurile pentru reabilitarea pacienților cu dureri cronice, dintre care mulți sunt confrunțați și cu alte probleme fizice și uneori psihologice. O discuție detaliată despre reabilitare depășește limitele acestui capitol, dar merită să se sublinieze un aspect. Atunci când o procedură de atenuare a durerii, oricare ar fi

aceasta, are succes, indiferent cât de temporar este rezultatul obținut, este esențial ca zona afectată să înceapă a fi folosită imediat. Astfel, cu ajutorul blocajelor simpaticice sau senzitive, fizioterapeutul poate să înceapă de îndată un program de mișcări pasive și active. Analgezia singură este insuficientă pentru a redobândi funcția și dacă nu se iau măsuri asidue și imediate reabilitarea are multe șanse să eșueze.

## Bibliografie

P.D. Wall and R. Melzack (eds). (1994). *Textbook of pain*. 3rd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh



## 6. Bolile cerebrovasculare

C.P. WARLOW

(Traducerea: Virgil Apostol)

Bolile cerebrovasculare includ tulburări ale sistemului vascular care produc ischemia și infarctarea parenchimului cerebral, precum și hemoragii în creier sau în spațiile lichidiene cefalorahidiene. În țările dezvoltate, aceste boli sunt a treia cauză de deces după bolile coronariene și cancer, și sunt responsabile pentru multe din invaliditățile fizice sau mentale ale populației vârstnice. British National Health Service alocă 5% din bugetul său acestei probleme de sănătate.

### Definiții

Mulți termeni descriptivi pentru bolile cerebrovasculare sunt confuzi, dar doi dintre ei sunt în general acceptați: 1) atacul ischemic tranzitor care constă dintr-un deficit acut focal cerebral sau din pierderea capacității vizuale monoculare cu durată de mai puțin de 24 ore, care prin investigare adecvată se poate dovedi a fi urmarea unei boli vasculare embolice sau trombotice; 2) ictusul (accidentul) cerebrovascular care este un episod cu dezvoltare rapidă, focal sau global, cu pierderea unor funcții cerebrale, mergând până la stare de comă, având simptomologie cu durată de peste 24 ore, cu evoluție uneori fatală, fără vreo altă cauză aparentă decât cea vasculară, și care poate fi determinat de un infarct cerebral, o hemoragie intracerebrală primară sau o hemoragie subarahnoidiană. Aceste două definiții sunt cam rigide pentru că limita de timp care le separă, cele 24 ore, este uneori arbitrară. Astfel, există suferințe ale pacienților la care simptomele și semnele dispar în câteva zile și deci, prin definiție, pot fi numite accidente cerebrovasculare, dar care, după investigații, patogenetic și prin răspunsul terapeutic fac parte din categoria atacurilor ischemice tranzitorii, suferințe denumite uneori atacuri ischemice reversibile. Totuși, atacurile cerebrale cu durată de ordinul minutelor sau orelor diferă de episoadele cu durată de zile prin aceea că primele nu sunt niciodată cauzate de hemoragii intracerebrale primare.

### Epidemiologie

Incidența anuală a ictusurilor în țările dezvoltate este de 2‰, dar cifra depinde de structura de vârstă a populației, incidența crescând cu vârsta (fig. 6.1). Incidențele pot fi diferite între țări sau în interiorul unei țări datorită criteriilor de diagnostic, dacă raportările se referă numai la primul ictus sau la toate ictusurile pe care le poate avea un pacient sau pot depinde de perioada de raportare, deoarece, în țările dezvoltate, se observă o scădere a acestora în ultimii ani. Prevalența ictusurilor este de 5‰. Incidența anuală a atacului ischemic tranzitor este de aproximativ 0,5‰, astfel încât în Marea Britanie se prezintă la medic 25 000 de cazuri noi pe an.

Până la introducerea examenului CT, diferențierea între infarctele cerebrale și hemoragiile intracraniene, cu excepția hemoragiei subarahnoidiene, era nesigură numai pe baze clinice. Astăzi, după introducerea CT, este știut că 80% din ictusuri sunt datorate ischemiei cerebrale, 10% hemoragiilor intracerebrale primare și 10% hemoragiilor subarahnoidiene. În Japonia și China procentajul datorat hemoragiilor intracerebrale primare este mai ridicat decât în Marea Britanie.

Studiile epidemiologice au identificat factorii de risc pentru ictusuri, care sunt similari celor pentru boala coronariană. Hipertensiunea arterială este cel mai important factor de risc atât pentru infarctul cerebral cât și pentru hemoragia intracerebrală primară. Riscul crește o dată cu creșterea valorilor tensiunii arteriale la ambele sexe și la toate vârstele; acest risc se dublează la fiecare creștere cu 7,5 mm Hg a presiunii sanguine diastolice. Este interesant că în cazul incidenței infarctelor cerebrale există o diferență mult mai mică între sexe decât în cazul incidenței infarctelor miocardice (fig. 6.1). Alți factori de risc pentru infarctele cerebrale sunt: toate bolile de inimă, cu un plus pentru fibrilația atrială, atacul ischemic tranzitor, bolile vasculare periferice, diabetul zaharat, fumatul, hipercolesterolemia, fibrinogenemia crescută, activitatea factorului VII coagulant, consumul exagerat de alcool, suflurile arteriale cervicale, sănătatea maternă și infantilă deficitare, factori sociali negativi. Contraceptivele orale cresc riscul ictusurilor de aproape trei ori. Prin identificarea factorilor de risc și înlăturarea lor la o populație asimptomatică este posibil să se facă o profilaxie eficientă a ictusurilor; ictusul este în mod clar neobișnuit la indivizii care nu au factori de risc pentru boli vasculare.

Deși factorii rasiali și genetici nu sunt deplin cunoscuți, exista unele cauze rare dar recunoscute de ictusuri familiale (tabelul 6.1).

### Vascularizația creierului

Datorită faptului că majoritatea ictusurilor sunt rezultatul infarctelor cerebrale cauzate de o lipsă de aport sanguin a creierului, este importantă cunoașterea vascularizației intra- și extracraniene și a modului în care o placă de aterom, cea mai frecventă modificare arterială pentru suferințele în speță, poate afecta irigarea cu sânge a structurilor cerebrale. Creierul are o irigație sanguină bogată, furnizată de patru mari artere: arterele carotide interne dreaptă și stângă și arterele vertebrale (fig. 6.2). Artera carotidă internă irigă ochiul prin artera oftalmică și apoi se divide în două ramuri: artera cerebrală anterioară și artera cerebrală mijlocie, artere care irigă 2/3 anterioare ale emisferei cerebrale, ganglionii de la baza creierului și regiunea capsulei interne (fig. 6.3). Cele două artere vertebrale se unesc formând artera bazilară, ale cărei ramuri irigă trunchiul cerebral și cerebelul și apoi se divide în cele două artere cerebrale posterioare care irigă 1/3 posterioară a emisferelor cerebrale (fig. 6.3). Sistemele arteriale carotidiene sunt interconectate prin artera comunicantă anterioară și sunt legate de sistemul vertebrobazilar prin arterele comunicante posterioare, formându-se astfel la baza creierului formațiunea arterială denumită poligonul lui Willis (fig. 6.4). La mulți indivizi, părți ale acestui inel arterial sunt hipoplazice și mai puțin de jumătate din el are modelul schematic amintit. El asigură o excelentă modalitate de compensare circulatorie dacă una din marile surse de sânge este ocluzionată. Această suplinire este asigurată dacă poligonul însuși nu este afectat de vreun proces ocluziv. Alte căi potențiale de suplinire pot deveni funcțional eficiente: anastomozele dintre ramurile arterelor carotidă externă și internă din orbită și din jurul acesteia, anastomozele dintre teritoriile arteriale diferite care irigă cortexul, anastomozele menigeale, întrucât *dura mater* este irigată de ramuri carotidiene



interne și externe și de ramuri ale arterelor vertebrale, precum și variate anastomoze dintre arterele mari de la baza gâtului.

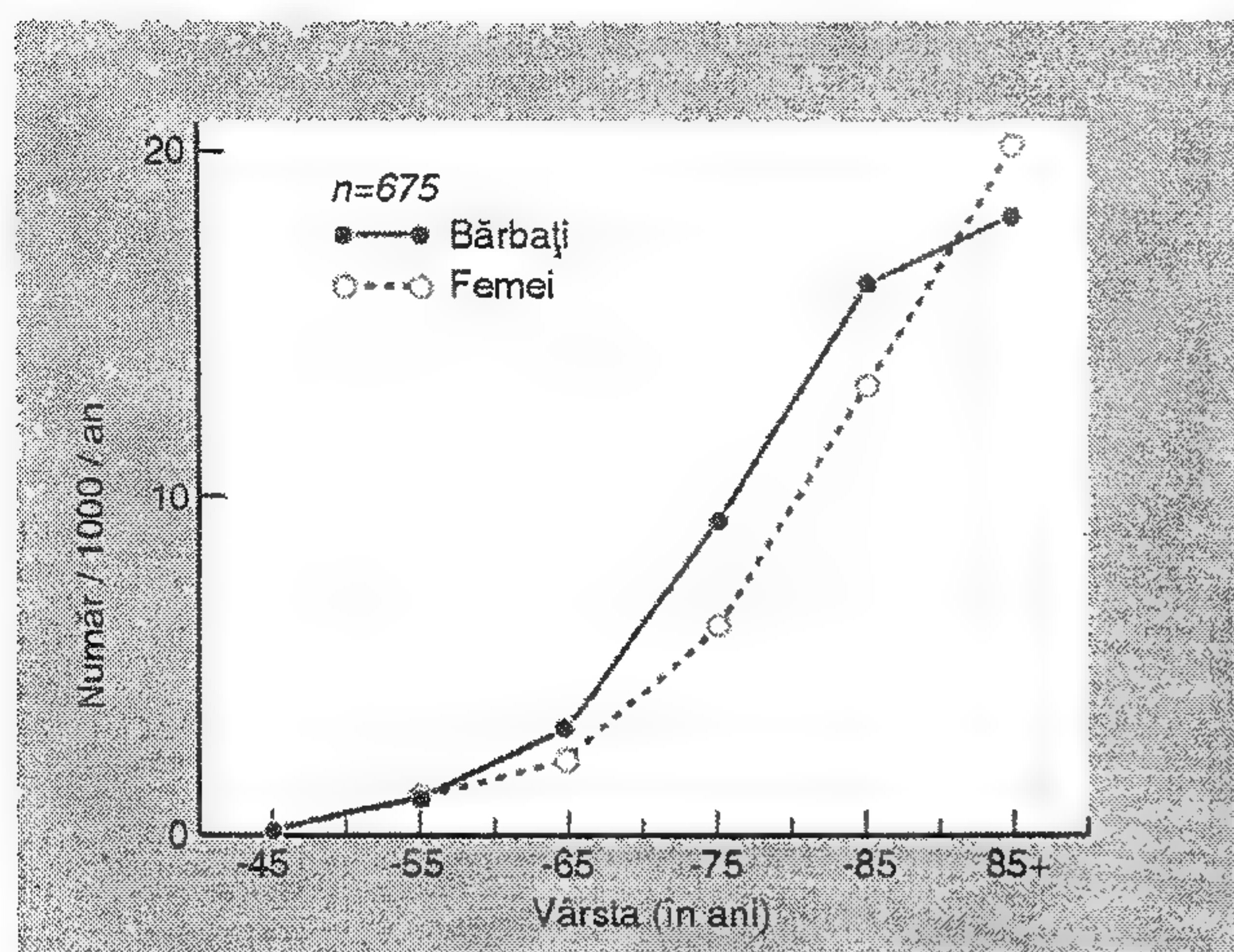


Fig. 6.1. Incidența pe vârste și sexe a primului ictus la indivizii din Oxfordshire, 1981-1986. Aproximativ 25% survin la oameni în vârstă sub 65 ani, 50% la vârsta sub 75 ani și 50% la vârsta de peste 75 ani.

Fluxul sanguin cerebral se autoreglează pentru a asigura o irigare constantă cu sânge a creierului la valori ale tensiunii sistemice maxime cuprinse între 60 și 160 mm Hg. Între aceste limite pentru creșterea presiunii de perfuzie se produce vasoconstricția iar pentru scăderea acesteia se produce vasodilatația. În afara limitelor prezentate anterior, fluxul sanguin cerebral urmează variația presiunii de perfuzie: dacă presiunea sistemică scade apare ischemia, dacă presiunea sistemică urcă, apare edemul vasogenic iar ulterior encefalopatia hipertensivă. Limitele autoreglării sunt alterate la hipertensivii cronici, astfel încât la creșteri ale valorilor tensionale sistemice poate apărea ischemia cerebrală. Totuși, la un pacient cu o hipertensiune susținută la care autoreglarea este adecvată valorilor tensionale, este mai puțin probabilă apariția unor leziuni de parenchim cerebral sau a unei encefalopatii hipertensive decât la un normotensiv la care apare o creștere bruscă a valorilor tensionale (de exemplu în eclampsie).

Când creierul suferă un ictus sau se produc alte suferințe focale, ariile perifocale nu mai sunt capabile de autoreglarea perfuziei, iar fluxul sanguin cerebral urmează fluctuațiile uneori dramatice ale presiunii sanguine sistemice, în timp ce reactivitatea vasculară la presiunea parțială sanguină a  $CO_2$  este deteriorată (în circumstanțe normale o creștere de 1 mm Hg în  $P_aCO_2$  crește fluxul sanguin cerebral cu 5%). Aceste anomalii sunt imprevizibile și sunt probabil dependente de vârsta leziunii cerebrale și de distanța față de focarul lezional (ischemic sau de altă natură).

Fluxul sanguin cerebral scade o dată cu creșterea hematocritului chiar peste așteptările normale; însă, deși vâscozitatea sanguină crește și o dată cu ea scade perfuzia, hemoglobina existentă într-o cantitate mai mare asigură un aport de oxigen crescut care compensează într-un fel situația existentă.

## Ateromul

Ateromul este o suferință a arterelor mari și medii care afectează clinic sau subclinic irigația sanguină a organelor țintă. El

ține să apară în punctele de ramificație sau de sinuozitate arterială care sunt zone vulnerabile ale peretelui arterial, prin turbulența curgerii la aceste niveluri și/sau stază sanguină. Ateromul este mai frecvent întâlnit la hipertensivi decât la normotensivi. Sediile obișnuite ale ateroamelor pe pereții vaselor cerebrale sunt arătate în fig. 6.2 și cele mai importante sunt la bifurcația arterei carotide primitive, la sifonul carotidian în porțiunea intracavernosă, la originea și terminarea arterelor vertebrale, la nivelul arterei bazilare, la nivelul poligonului lui Willis, în porțiunea proximală a celor trei artere cerebrale, la originea principalelor artere ale arcului aortic și la nivelul arcului aortic însuși. Este remarcabilă absența ateroamelor între originea și sifonul arterei carotide interne.

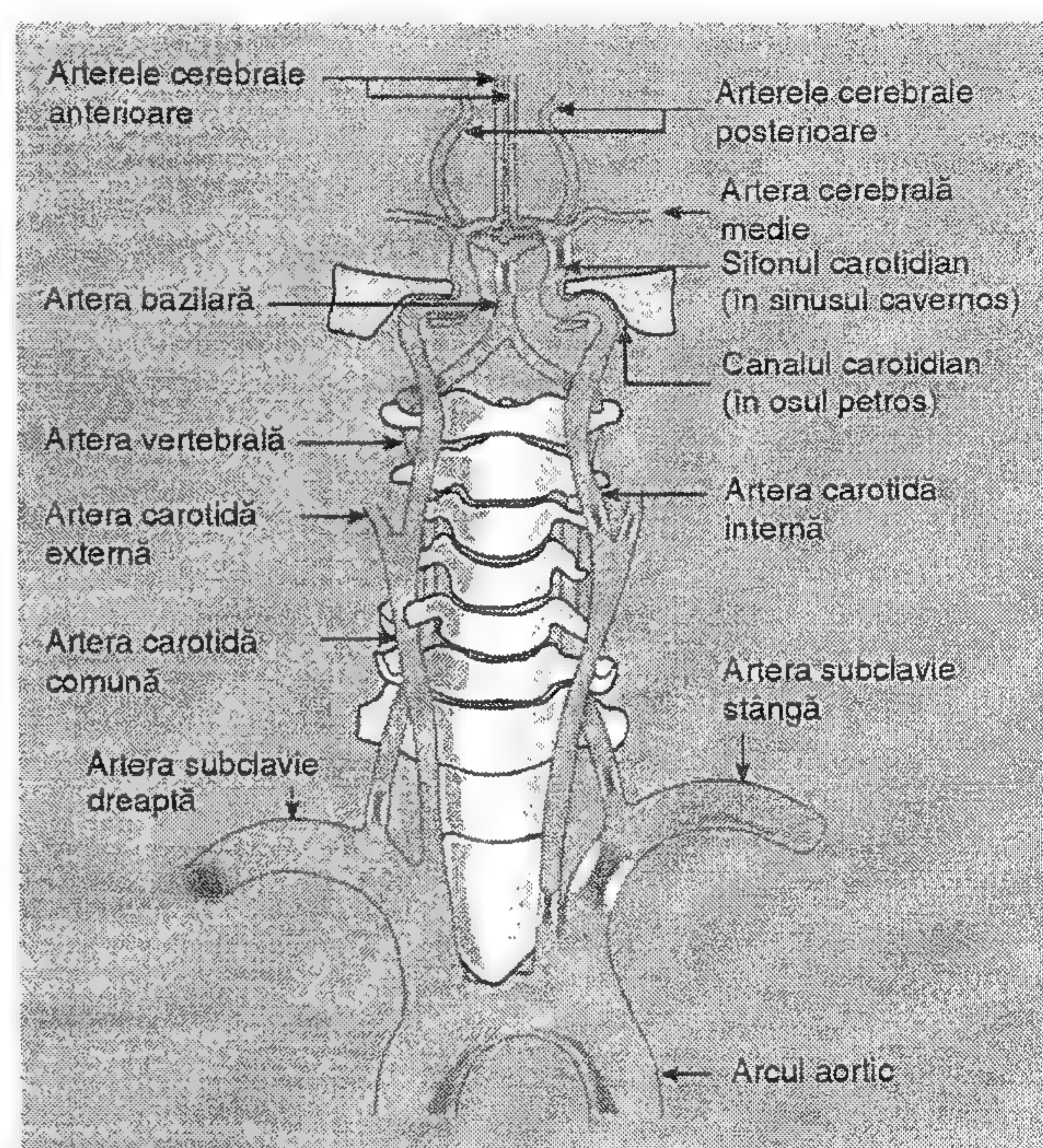


Fig. 6.2. Schema irigației sanguine a creierului și ochiului. Locurile cele mai afectate de aterotromboză sunt marcate în lumenul arterelor.

Tromboza apare pe o placă ateromatoasă care este, de obicei, ulcerată ca rezultat al fracturării plăcii, necrozei acesteia, hemoragiei din/de sub placă și, de asemenea, în zonele de turbulență a fluxului de sânge datorată stenozelor ateromatoase arteriale suficient de strânse ca să aibă un efect hemodinamic important (turbulențe poststenotice). Trombii pot obtura arterele, pot determina embolii la distanță, pot fi lizați, pot fi încorporați în placa, care i-a creat, sau se pot propaga proximal și/sau distal. Întregul proces de aterotromboembolism poate fi găsit în diverse stadii evolutive la diferite niveluri arteriale sau chiar pe aceeași arteră la un același individ. Acest proces în diversele sale aspecte stă la baza celor mai multe ischemii și infarcte cerebrale. Este important de accentuat că există o corelație strânsă între nivelul ateromatos al diverselor teritorii arteriale: al creierului, al coronarelor, al membrelor, astfel încât un pacient care are o boală ateromatoasă clinic manifestă într-un teritoriu arterial va avea, cu certitudine, determinări subclinice sau clinice și în celelalte teritorii arteriale.



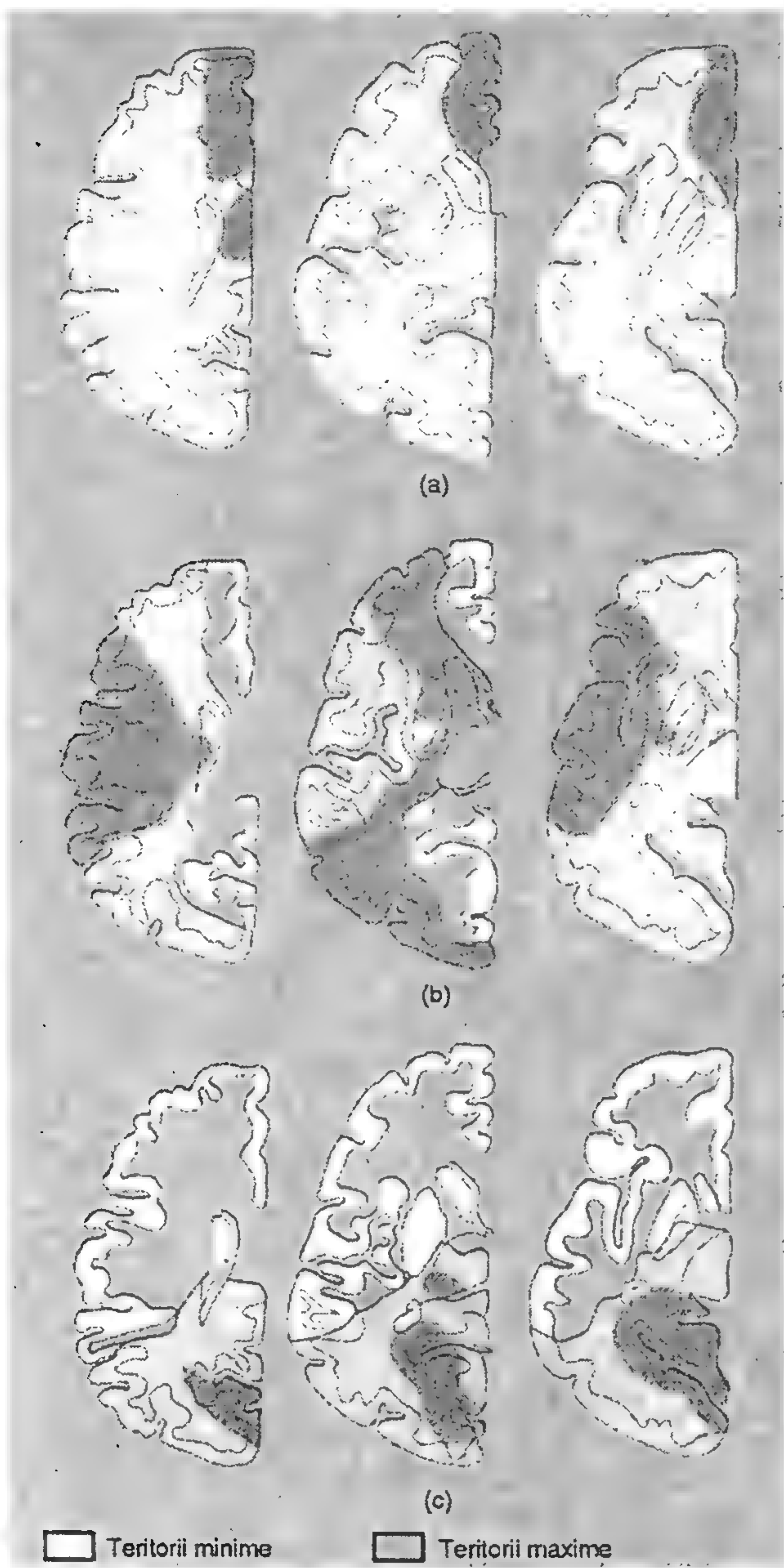


Fig. 6.3 Zonele cerebrale irigate de artera cerebrală anterioară (a), artera cerebrală medie (b) și artera cerebrală posterioară (c) reprezentate pe o secțiune orizontală a creierului. Zonele închise reprezintă teritoriul minimal de irigație, iar zonele deschise teritoriul maximal de irigație (adaptat cu permisiune după Dr. Albert Van der Zwan).

Atacurile ischemice tranzitorii

Cauzele ischemiei cerebrale și ale infarctului cerebral sunt identice, existând între ele diferențe cantitative și nu calitative. Orice cauză a ischemiei, dacă se prelungește sau este severă, va determina apariția infarctării mai ales dacă circulația colaterală a teritoriului ischemiat nu este eficientă, iar orice cauză a infarctului cerebral va determina apariția unui atac ischemic tranzitor, dacă aceasta este mai puțin severă și mai puțin prelungită. Deși un atac

ischemic tranzitor este definit prin durata simptomatologiei și semnelor sale mai mică de 24 ore, este improbabil ca ischemia reală a creierului sau a ochiului să fie atât de îndelungată. S-a putut observa persistența efectelor clinice ale tulburărilor funcționale neuronale reversibile, determinate de scurte perioade de ischemie cu durată de numai câteva minute.

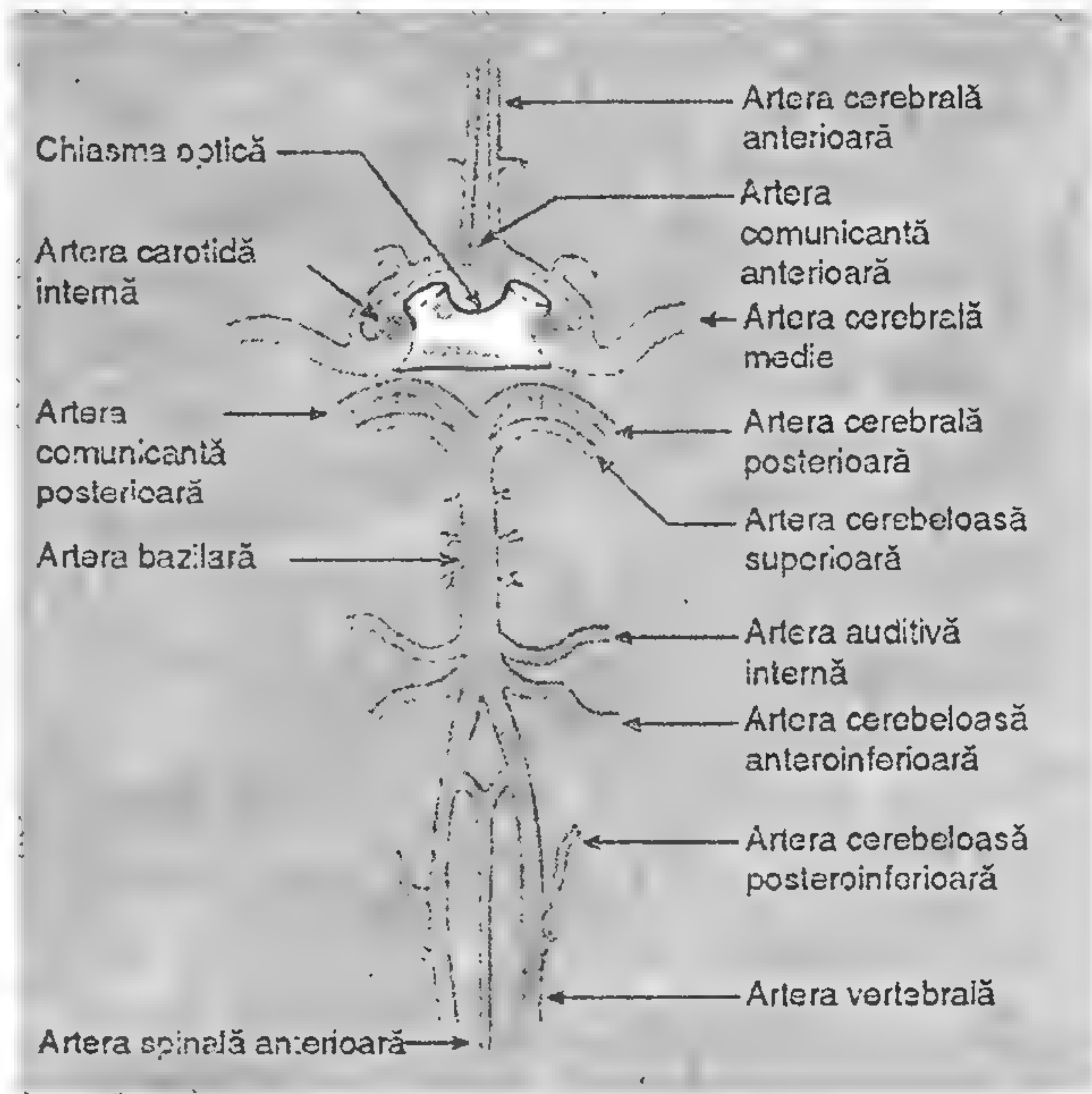


Fig. 6.4. Poligonul lui Willis de la baza creierului și relația sa cu chiasma optică.

Tabelul 6.1. Unele cauze ale ictusului “familial”

Anomalii vasculare	Malformații vasculare Aneurisme saculare Teleangiectazia hemoragică ereditară
Anomalii ale țesutului conjunctiv	Sindromul Ehlers-Danlos Pseudoxantoma elasticum Sindromul Marfan Boala rinichiului polichistic Prolapsul de valvă mitrală
Boli hematologice	Hemofilia sau alte deficiențe de factori de coagulare Anemii cu hematii în “seceră” Deficiența de antitrombină III Deficiența de proteină C Deficiența de proteină S
Altele	Hipercolesterolemia familială Angiopatia cerebrală amiloidă Neurofibromatoza Scleroza tuberculoasă Homocistinemia Boala Fabry Migrena Mixomul cardiac Sindromul Von Hippel-Lindau Citopatia mitocondrială



Tabelul 6.2. Surse cardiace de embolism (în ordine anatomică)

Embolismul paradoxal din sistemul venos
Defect de sept atrial
Defect de sept ventricular
Persistența de "foramen ovale"
Fistulă arteriovenoasă pulmonară
Atriul stâng
Fibrilația atrială
Boli sinoatriale
Mixomul
Anevrism septal interatrial
Valva mitrală
Stenoza sau regurgitarea reumatică
Endocardita infecțioasă
Endocarditele trombotice nonbacteriale (marantice)
Proteze valvulare
Calcificări ale inelului mitral
Prolapsul de valvă mitrală
Endocardita Libman-Sacks
Trombuși de perete ventricular stâng
Infarctul miocardic acut
Anevrismul de ventricul stâng
Cardiomiopatia
Mixomul
Traumatisme toracice neperforante
Valva aortică
Stenoza sau regurgitarea reumatică
Endocarditele infecțioase
Endocarditele trombotice nonbacteriene (marantice)
Proteze valvulare
Calcificările sau/și sclerozele valvulare
Sifilisul
Boli cardiace congenitale (mai ales cele cu șunt dreapta-stânga)
Chirurgia cardiacă

Atacurile ischemice tranzitorii sunt datorate aterotromboembolismului; la pacienții cu manifestări episodice datorate suferinței arterei carotide interne, s-au demonstrat angiografic boli ale peretelui arterial în peste 50% din cazuri. Totuși, inima (tabelul 6.2) este o sursă potențială importantă de embolii în creier, ochi sau alte organe; aproximativ 30% din pacienții cu atac ischemic tranzitor cerebral au inima ca sursă potențială sau sigură de embolism, cea mai frecventă cauză cardiacă incriminată fiind fibrilația atrială nonreumatică. Asemănător ictusului lacunar (a se vedea mai jos), unele atacuri ischemice tranzitorii sunt datorate bolilor vaselor mici din creier. Altele pot fi datorate embolismului determinat de afectarea aterotrombotică a arcului aortic. O scădere tranzitorie a presiunii sanguine (de exemplu datorată hipotensiunii ortostatice, vasodilatatoarelor sau altor droguri, aritmiilor cardiace, băilor fierbinți, alimentației abundente) poate cauza atacuri ischemice tranzitorii, dar numai dacă unul sau mai multe trunchiuri arteriale principale ale creierului (sau artera oftalmică pentru ochi) este/sunt foarte stenozate sau total ocluzionate sau dacă există o arie focală cerebrală cu defect autoreglator, consecința unor leziuni ischemice prealabile. În general, căderile tensionale sistemice produc simptome neurologice non focale ca tulburări vizuale bilaterale, vertije, slăbiciune generalizată sau stări de lipotimie. Patogenia atacurilor ischemice tranzitorii vertebrobazilare a fost mai puțin studiată, dar este probabil similară cu cea din teritoriul carotidian deși cauzele hemodinamice sunt mai frecvente decât cele embolice în teritoriul vertebrobazilar, probabil că în acest teritoriu contează atât distorsiunile arterelor vertebrale cât și prezența spondilozei cervicale.

Circa 5% din pacienții cu atac ischemic tranzitor au forme rare de boli arteriale (tabelul 6.3) sau boli hematologice (tabelul 6.4). Este important de insistat asupra faptului că patogenia atacurilor ischemice tranzitorii este heterogenă și că, deși majoritatea episoadelor este datorată embolismului, emboliile în sine pot consta din orice combinație (plachete agregate, fibrină, fragmente calcificate de la nivelul valvelor, particule de colesterol desprinse din placa de aterom).

## Trăsături clinice

Un atac ischemic tranzitor începe brusc, iar debutul poate fi în relație cu orice tip de activitate. Atacul poate fi unic, recurent dar nu frecvent și poate implica una sau mai multe zone cerebrale sau ochiul. Deseori, atacurile ischemice tranzitorii sunt de o stereotipie remarcabilă. Simptomele apar în câteva secunde fără trecere de la o regiune la alta a corpului, fiind dependente de zona cerebrală sau de ochiul ischemizat. Elucidarea sediului exact al ischemiei poate fi deficilă la unii pacienți, deoarece aceasta se bazează uneori exclusiv pe date anamnestice care pot fi neclare. Totuși, este important de stabilit dacă atacul ischemic tranzitor este carotidian sau vertebrobazilar, mai ales dacă se are în vedere chirurgia vasculară (a se vedea mai jos).

Ischemia în teritoriul carotidian poate provoca scăderea de forță musculară la nivelul feței sau a membrilor contralaterale, deficite motorii care pot fi izolate sau în combinații diferite, amorțeli și parestezii cu distribuție similară, tulburări ale vorbirii în cazul afectării emisferei cerebrale dominante, dizartrie, de obicei asociată cu deficiențe motorii faciale sau orbire monoculară tranzitorie ipsilaterală (*amaurosis fugax*). Ischemia din *amaurosis fugax* poate altera întregul câmp vizual monocular sau numai jumătățile inferioare sau superioare ale acestuia, descrise de bolnavi ca obturări ale vederii în aceste zone cu durată de secunde. Este important de reținut faptul că *amaurosis fugax* nu este o boală ci un simptom având cauze variate (tabelul 6.5).

Ischemia din teritoriul vertebrobazilar poate produce hemipareză sau tulburări de sensibilitate într-un hemicorp, orbire bilaterală, hemianopsii homonime, diplopii, vertije, vărsături, dizartrie, disfație, ataxie, un deficit motor bilateral sau un deficit bilateral de sensibilitate. La pacientul cu tulburări unilaterale motorii sau de sensibilitate, este imposibil de precizat care din marile sisteme arteriale este afectat dacă nu se asociază simptome ca, de exemplu disfația (pentru sistemul carotidian) sau diplopia (pentru sistemul vertebrobazilar).

Simptomele unui atac ischemic tranzitor durează prin definiție până la 24 ore, dar în general nu depășesc minute sau ore, iar o *amaurosis fugax* nu durează mai mult de 5 minute. Ritmul revenirii la normal este mai lent decât cel de instalare a tulburărilor de debut.

Unii pacienți acuză o ușoară cefalee în timpul sau după atacul ischemic tranzitor iar alții acuză o durere toracică sau palpitații la debutul acestuia, mai ales în cazul asocierii unei boli arteriale cerebrale cu tulburări notabile ale ritmului cardiac. Pierderea de conștiință este neobișnuită pentru un atac ischemic tranzitor și pentru ca ea să fie atribuită atacului este necesară asocierea altor semne neurologice focale. Vertijul, diplopia, lipotimia, dizartria, nesiguranța la mers sau la mișcări și starea confuzională luate ca simptome izolate pot fi consecințele unui tromboembolism în teritoriul vertebrobazilar, dar pot fi determinate și de alte cauze ca, de exemplu, căderile valorilor tensiunii arteriale, mișcările bruște ale capului, tulburările labirintice. Deci nu se poate stabili diagnosticul de atac ischemic tranzitor când astfel de simptome apar izolat.



Tabelul 6.3. Boli arteriale care pot determina apariția ischemiei sau infarctului cerebral

<div>Ateroame</div> <div>Boli ale vaselor mici (lipohialinoză, microateroame)</div> <div>Boli vasculare inflamatorii</div> <div>Arterita cu celule gigante</div> <div>Lupus eritematos sistemic</div> <div>Vasculite sistemice</div> <div>Angeite sarcoidozice</div> <div>Boala Behçet</div> <div>Scleroza sistemică progresivă</div> <div>Boala reumatoidă</div> <div>Sindromul Sjögren</div> <div>Policondrita recidivantă</div> <div>Boala Takayasu</div> <div>Angeite granulomatoase izolate ale sistemului nervos</div> <div>Papuloze atrofice maligne (Kohlmeier-Degos)</div> <div>Boala Buerger</div> <div>Traumatisme</div> <div>Plăgi penetrante ale gâtului</div> <div>Traumatisme ale gâtului</div> <div>Manipulări cervicale în forță</div> <div>Yoga</div> <div>Coasta cervicală</div> <div>Strangulări</div> <div>Polipectomia și amigdalectomia</div> <div>Dislocația atlantoaxială</div> <div>Fracturile de claviculă</div> <div>Fracturile de baza craniului</div> <div>Angiografii</div>	<div>Disecții</div> <div>Traumatice</div> <div>Necrozele chistice mediale</div> <div>Displazia fibromusculară</div> <div>Boli arteriale inflamatorii</div> <div>Sidromul Marfan</div> <div>Pseudoxantoma elasticum</div> <div>Sindromul Ehlers-Danlos</div> <div>Boli arteriale infecțioase (de exemplu sifilis)</div> <div>Congenitale</div> <div>Displazia fibromusculară</div> <div>Anevrisme</div> <div>Alte anomalii arteriale (sinuozități etc.)</div> <div>Infecții</div> <div>Tonsilite, faringite</div> <div>Limfadenite cervicale</div> <div>Endarterite obliterante cauzate de tuberculoză, sifilis, meningite bacteriene sau fungice</div> <div>Herpes zoster</div> <div>Mucormicoză</div> <div>Alte cauze variate</div> <div>Homocistinemia</div> <div>Angioendotelioza</div> <div>Invazia neoplazică a peretelui arterial</div> <div>Iradieră</div> <div>Embolii de la anevrisme saculare intra sau extracraniene</div> <div>Boala Fabry</div> <div>Boli inflamatorii ale colonului</div> <div>Migrena</div> <div>Abuzul de droguri</div> <div>Citopatia mitocondrială</div> <div>Boala Binswanger</div> <div>Sindromul nefrotic</div> <div>Embolii grase</div> <div>Embolii fibrocartilaginoase</div>
--	--

Tabelul 6.4. Cauze hematologice de ischemie sau infarct cerebral

Anemia cu hematii în “seceră”
Policitemia vera rubra
Trombocitemia esențială
Leucemia acută sau cronică
Purpura trombotică trombocitopenică
Hemoglobinuria nocturnă paroxistică
Sindroamele de “hipervâscozitate”
Mielomul multiplu
Macroglobulinemia Waldenström
Anemia severă (cauză probabilă de sindroame tranzitorii)

Atacurile de cădere

Pacientul tipic este femeia de vârstă medie sau înaintată care cade brusc la sol în timpul mersului sau ortostațiunii. Conștiința poate fi pierdută pentru o fracțiune de secundă, astfel încât pacientul nu are memoria evenimentului. Se pot constata ulterior urme de lovituri uneori serioase. La mulți pacienți nu pot fi decelate cauze, nu există dovezi de boli vasculare și nu se constată consecințe medicale cu termen lung.

Amnezia globală tranzitorie

Constă din pierderea memoriei pe o durată de câteva ore cu imposibilitatea evocării de către bolnav a oricărei informații cuprinsă în perioada suferinței și poate exista în plus o amnezie retrogradă a cărei durată este variabilă (până la ani). Pacientul este pe deplin conștient, își știe numele, este capabil să-și continue activitatea normală, chiar și conducerea auto, dar este incapabil să-și amintească ce a făcut sau a spus în perioada de timp imediat anterioară. Uneori repetă aceleași întrebări pentru a-și aminti evenimente imediat anterioare. Revenirea la normal este completă dar memoria pentru perioada atacului nu este recăpătată. Sindromul de amnezie globală tranzitorie este rareori de cauză ischemică vertebrobazilară care afectează lobii temporali sau talamusul bilateral. Uneori această tulburare este de natură epileptică, mai ales dacă atacul este recurențial și durează mai puțin de o oră. În marea lor majoritate, aceste atacuri au o cauză

Tabelul 6.5. Cauze de orbire monoculară tranzitorie (amaurosis fugax)

Ischemia retiniană
Edemul papilar
Glaucomul
Fenomenul Uhthoff din nevrita retrobulbară
Hemoragia retiniană
Dezlipirea de retină
Tromboza venoasă retiniană
Tumori intraorbitale
Degenerări maculare
Fistula carotidocavernoasă
Malformații arteriovenoase intracraniene
Cataracta diabetică reversibilă
Migrena retiniană (?)



obscură, iar prognosticul este foarte bun, mult mai bun decât dacă el are drept cauză un atac ischemic tranzitor. Chiar și atacurile provocate de cauze obscure pot fi recurente.

### Furtul subclavian

Este un sindrom rar, în care datorită unei stenoze sau ocluzii a arterei subclavii situate proximal de originea arterei vertebrale și a unei creșteri metabolice provocate de un efort al musculaturii membrului superior ipsilateral, fluxul sanguin este „furat” din sistemul vertebrobazilar în scopul acoperirii necesităților metabolice ale musculaturii brațului cu apariția consecutivă a unei ischemii de trunchi cerebral tradusă mai ales prin suferințe vestibulare (vertije). Există întotdeauna o diferență de amplitudine a pulsului radial dreapta-stânga și o inegalitate de același sens a presiunii sângelui la cele două brațe, de obicei mai mare de 30 mm Hg. Deseori se poate asculta un suflu în fosa supraclaviculară din focarul stenozei arterei subclavii.

### Diagnosticul diferențial

Atacurile ischemice tranzitorii pot fi determinate de cauze arteriale (tabelul 6.3), cardiace embolizante (tabelul 6.2), hematologice (tabelul 6.4) sau de alte boli care duc la o ischemia tranzitorie a creierului sau ochiului. Acest atac trebuie diferențiat de migrene sau de crize epileptice printr-o anamneză îngrijită luată de la bolnav sau de la anturajul său. Aura migrenoasă are o răspândire și o intensificare lentă iar simptomele sunt de obicei pozitive (de exemplu scotoame scintilante). În mod caracteristic, aura atinge un maximum în aproximativ 5 minute, persistă 20–30 minute și este urmată, de obicei, dar nu întotdeauna, de o durere de cap severă însoțită de grețuri și vărsături. Crizele epileptice focale sunt caracterizate prin simptome pozitive constând în clonii sau disestezii cu extensiune în „pată de ulei” care are ca punct de pornire comisura bucală sau policele, putând să se extindă la un întreg hemicorp în decurs de unu sau câteva minute. Cauze mai rare ale unor tulburări neurologice focale tranzitorii includ boli ale creierului cum ar fi: tumorile, hematoamele subdurale, malformațiile atero-venoase, anevrismele gigante. Alte cauze rare ale unor tulburări neurologice focale tranzitorii pot fi: hipertensiunea arterială malignă, hipoglicemia, anemia severă, simptome paroxistice care survin în evoluția sclerozei multiple, leziuni de nervi periferici, boala Ménière și unele tulburări funcționale psihogene care, în mod curios, interesează cu precădere zone ale hemicorpului stâng.

### Semne fizice

Dacă se întâmplă ca pacientul să fie examinat în timpul unui atac, vor putea fi găsite semne specifice de suferință pentru o anumită regiune cerebrală. Dar, de obicei, pacientul este examinat după atac, când nu se vor mai găsi semne obiective de suferință neurologică, iar dacă acestea există, fie sunt expresia unor boli mai vechi, fie tulburările neurologice curente încă nu s-au șters. Depistarea semnelor neurologice obiective poate fi, deci, consecința intervalului scurs de la debutul atacului ischemic tranzitor sau consecința gradului de competență a examinatorului. Examinarea arterelor retiniene este importantă pentru că se pot decela semnele unei embolizări (fig. 6.5); embolii plachetari sunt albi, de obicei circulanți; fragmentele calcificărilor valvulare sunt dense, albe, care deseori obstrucționează circulația retiniană în

apropierea marginii papilei; embolii de colesterol sunt galbeni, strălucitori și sunt observați mai ales la nivelul sau în apropierea bifurcațiilor arteriolelor retiniene. Este, de asemenea, importantă examinarea sistemului vascular cu cercetarea suflurilor arteriale subclavii și carotidiene, a pulsului la nivelul arterelor pedioase, a suflurilor arterelor femurale, a pulsului și a presiunii sanguine de la nivelul ambelor brațe precum și a oricărui semn de boală cardiacă ischemică sau valvulară. Sediul suflurilor de la baza gâtului sunt arătate în fig. 6.6, iar cauzele lor sunt enumerate în tabelul 6.6.

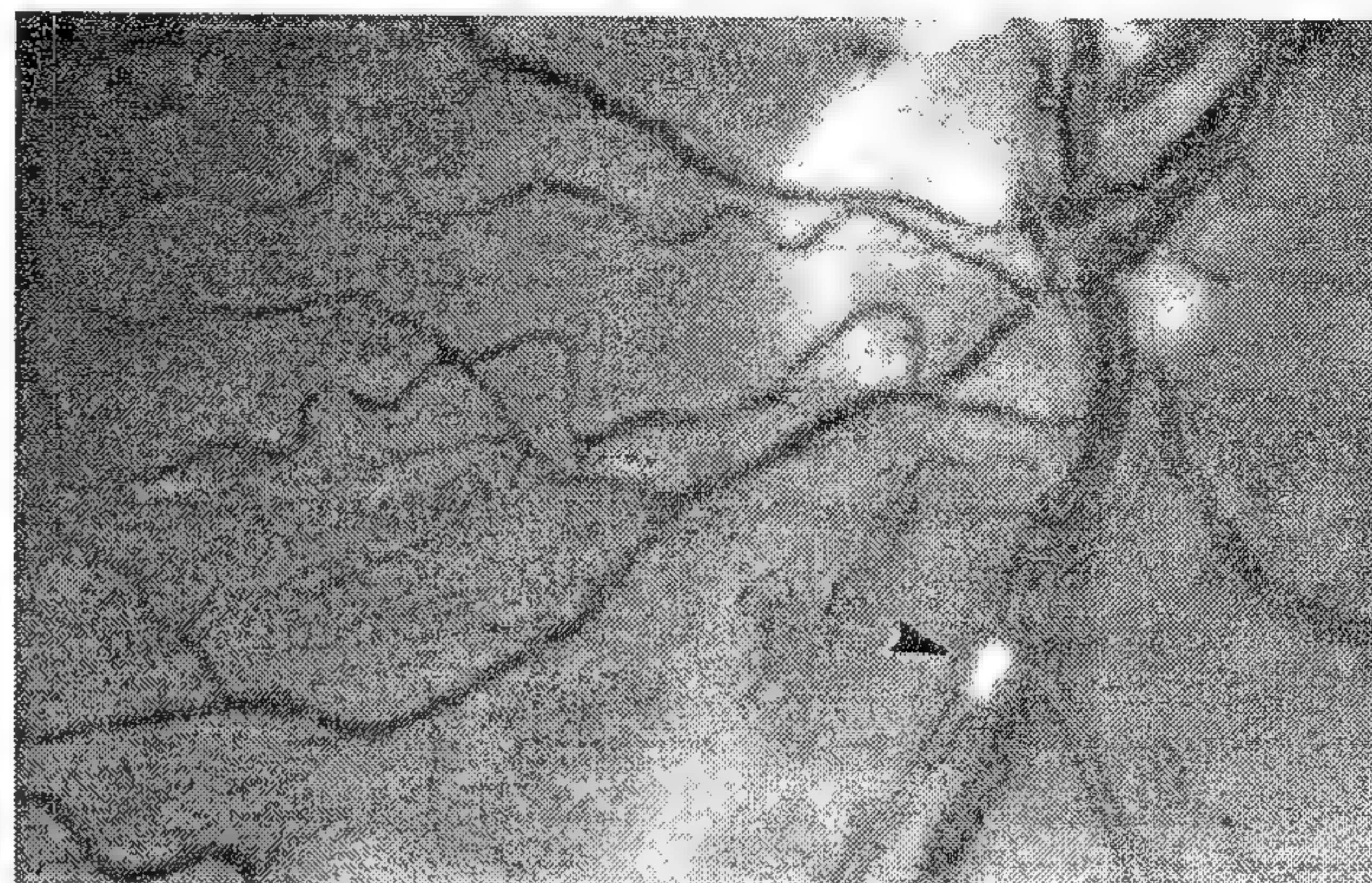


Fig. 6.5. Un embolus de colesterol (săgeata neagră) la bifurcația unei arteriole retiniene. Embolii de colesterol sunt galbeni, strălucitori, se găsesc de obicei la bifurcația arteriolelor retiniene și nu sunt în mod obișnuit obstructivi pentru fluxul sanguin.

Tabelul 6.6. Cauzele suflurilor cervicale

Boli arteriale
Stenoză la originea arterei carotide interne
Stenoză la originea arterei carotide externe
Stenoză de arteră subclavie
Stenoză la originea arterei vertebrale
Sufluri transmise de la arcul aortic sau de la inimă
Flux sanguin crescut
Anemie
Tireotoxicoză
Febră
Malformații arteriovenoase intracraniene
Ocluzia arterei carotide interne contralaterale
Gușă
Proeminențe venoase în regiunea supraclaviculară
Suflurile arteriale benigne ale adulților tineri

### Investigații

Scopurile investigațiilor sunt următoarele: de a diferenția atacul ischemic tranzitor de alte cauze provocatoare de deficite neurologice focale tranzitorii; de a găsi cauza atacului ischemic tranzitor; de a defini factorii de risc vascular; de a decela boli vasculare asociate (tabelul 6.7).

Tomografia axială computerizată (CT) sau rezonanța magnetică nucleară (RMN) exclud cele mai multe din modificările structurale intracraniene, deși aceste modificări intră în discuție la mai puțin de 5% din cazuri. La 25% dintre pacienții cu atacuri ischemice tranzitorii, CT arată o arie sugestivă de infarct chiar dacă atacul a durat din punct de vedere clinic mai puțin de 24 ore. O radiografie toracică și o ecocardiogramă urmate de alte investigații cardiologice mai elaborate sunt necesare dacă se



bănuiește că la baza atacurilor ischemice tranzitorii stă o sursă cardiacă de embolie. Astfel, se pot decela semnele unei suferințe cardiace emboligene, semne de ischemie în mai multe teritorii vasculare, atacuri ischemice tranzitorii la bolnavi tineri fără boli arteriale evidente.

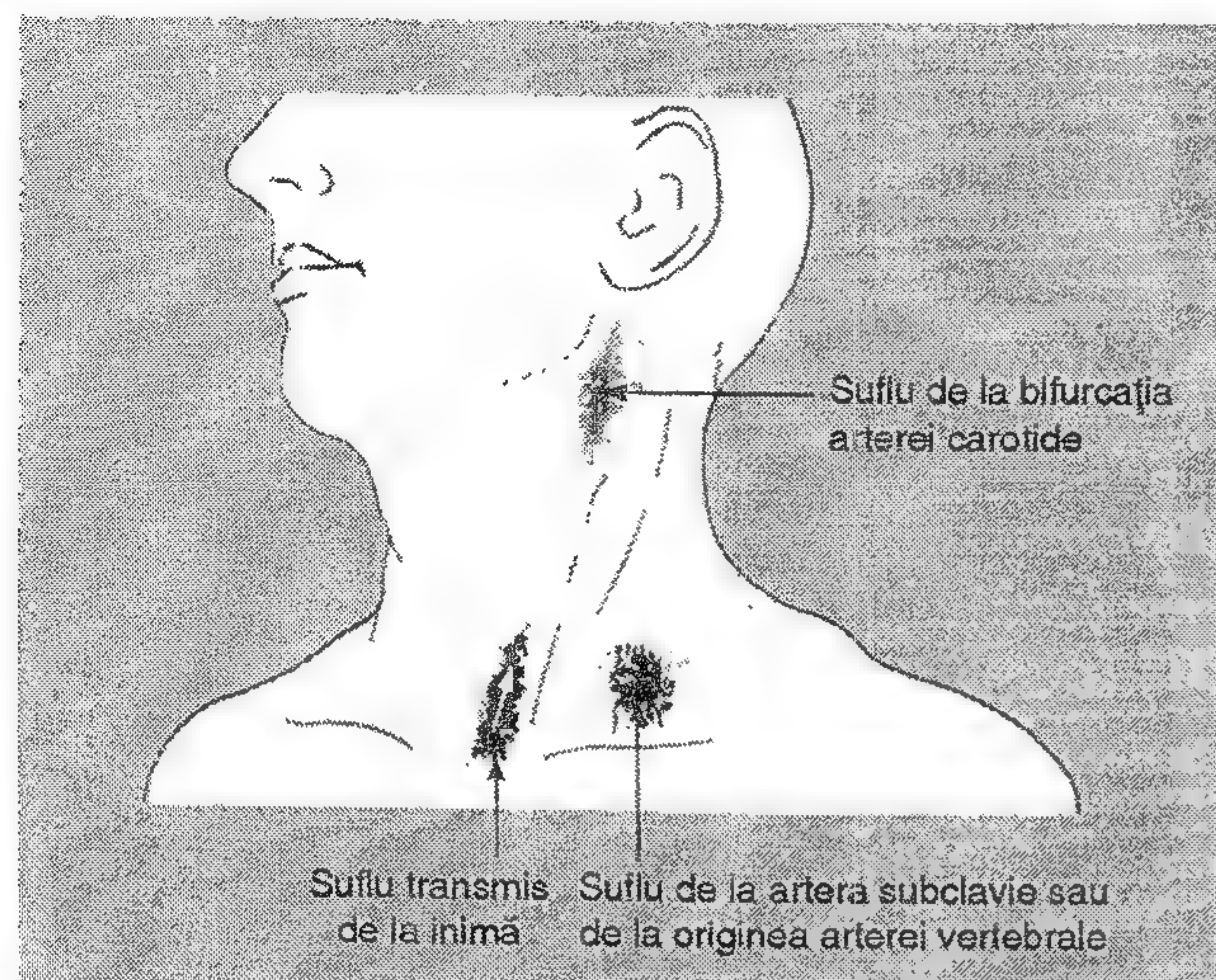


Fig. 6.6. Sediul intensității maxime a suflurilor arteriale de la nivelul gâtului. Suflurile de la unghiul mandibulei pot fi datorate stenozei de carotidă internă sau externă; suflurile din regiunea supraclaviculară pot fi datorate stenozei de arteră subclavie sau de arteră vertebrală.

Înregistrările ECG de 24 ore sunt necesare când pacientul are în plus și tulburări neurologice tranzitorii non focale ca, de

exemplu, lipotimii sau vertije sau când atacului ischemic tranzitoriu sunt asociate dureri toracice sau palpitații. EEG nu este de utilitate deosebită.

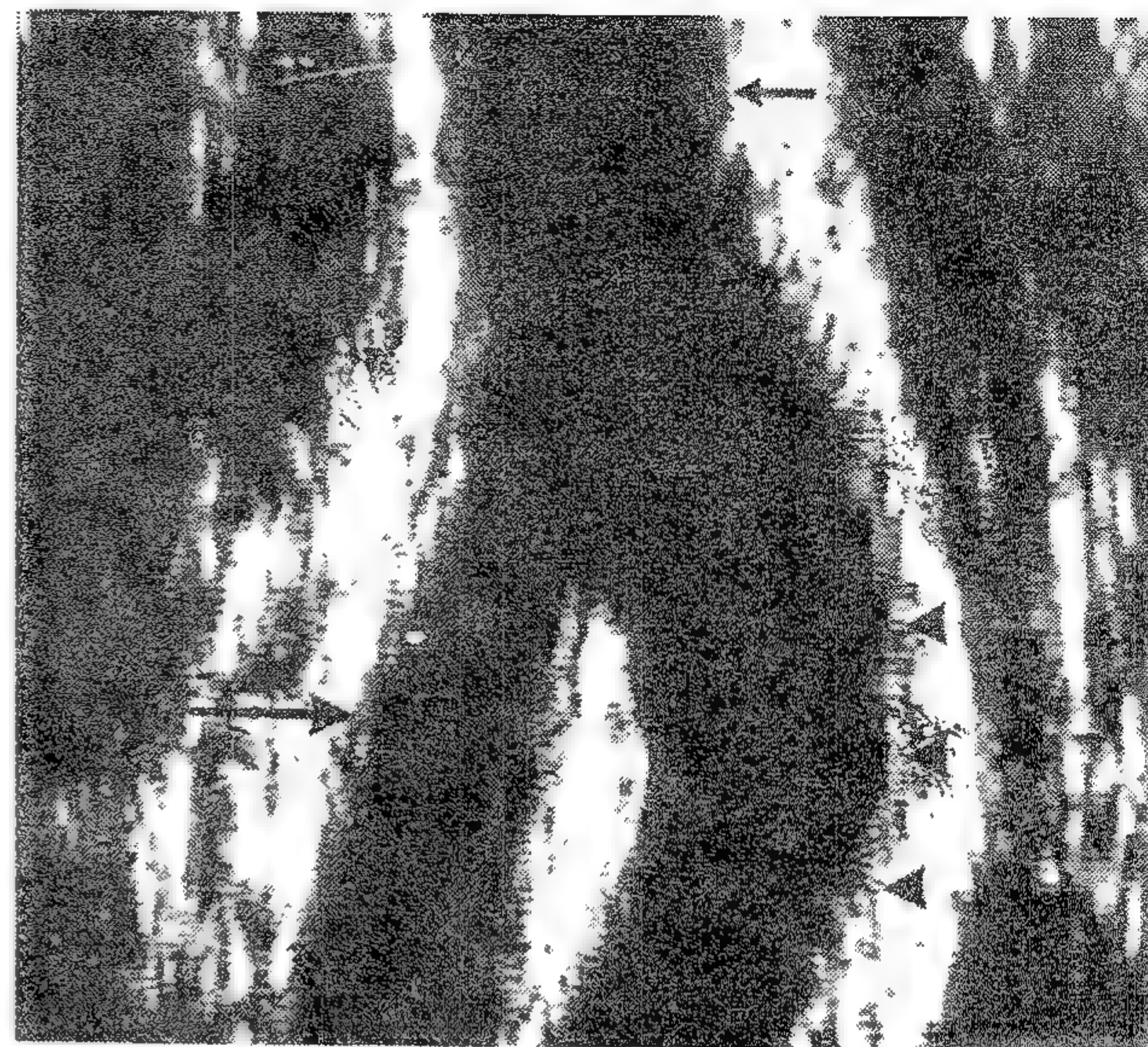


Fig. 6.7. Ultrasonografie în timp real (imaginea laterală) a unei bifurcații carotidiene normale. Artera carotidă comună (săgeată scurtă cu coadă) se bifurcă în arterele carotidă internă (săgeți fără coadă) și externă (săgeată mare). (Reproducere cu bunăvoința Dr. Pierre-Jean Touboul).

Tabelul 6.7. Investigațiile recomandate în caz de atacuri ischemice tranzitorii

Investigația	Boli tratabile detectate
<p>Teste de bază pentru majoritatea pacienților cu atacuri ischemice tranzitorii</p> <p>Hemoleucograma</p> <p>VSH</p> <p>Glicemia</p> <p>Colesterolemia</p> <p>Serologia pentru sifilis</p> <p>Analiza urinei</p> <p>ECG</p> <p>Investigații ocazionale</p> <p>Electroliti plasmatici la utilizatorii de diuretice</p> <p>Ureea (mai ales la hipertensivi)</p> <p>Funcția tiroidiană (mai ales în fibrilația atrială)</p> <p>Radiografia toracică</p> <p>CT/RMN cerebrală</p> <p>Ultrasonografie carotidiană</p> <p>Ecocardiografia</p> <p>ECG pe 24 ore</p> <p>Timp de tromboplastină activată, timpul venomului de viperă diluat</p> <p>Russell, anticorpi anticardiolipinici</p> <p>Anticorpi antinucleari</p> <p>Electroforeza proteinelor serice</p> <p>Electroforeza hemoglobinei</p> <p>Electroencefalograma</p> <p>Proteina C, proteina S, antitrombina III</p> <p>Aminoacizi plasmatici sau urinari</p> <p>LCR</p> <p>Biopsie de arteră temporală</p> <p>Hemoculturi</p> <p>Enzime miocardice</p>	<p>Anemii, policitemii, leucemii, trombocitemii</p> <p>Vasculite, endocardite infecțioase, hipervâscozitate</p> <p>Diabet zaharat, hipoglicemii</p> <p>Hipercolesterolemii</p> <p>Sifilis, anticorpi anticardiolipinici</p> <p>Diabet, boli renale</p> <p>Hipertrofie de ventricul stâng, aritmii, blocuri de conducere, ischemii sau infarcte miocardice</p> <p>Hiponatremie, hipokaliemie</p> <p>Tulburări renale</p> <p>Tireotoxicoză</p> <p>Silueta cardiacă modificată, calcificări de valve, malformații arteriovenoase pulmonare</p> <p>Leziuni structurale cerebrale</p> <p>Stenoze carotidiene</p> <p>Surse cardiace de emboli</p> <p>Aritmii cardiace</p> <p>Sindrom de anticorpi antifosfolipidici</p> <p>Lupus eritematos sistemic</p> <p>Mielom</p> <p>Anemie cu hematii în "seceră"</p> <p>Crize epileptice</p> <p>Deficiențe specifice</p> <p>Homocistinemie</p> <p>Neurosifilis, scleroza multiplă, endocardita infecțioasă</p> <p>Arterită cu celule gigante</p> <p>Endocardite infecțioase</p> <p>Infarct miocardic acut</p>



## Imagistica circulației cerebrale

Diagnosticul atacului ischemic tranzitor este clinic și el nu derivă din rezultatele probelor de imagistică arterială. Acestea din urmă au rolul de a localiza și delimita leziunea arterială propice de a fi tratată prin cură chirurgicală numai în cazul în care pacientul acceptă această variantă terapeutică. Primul pas al investigării imagistice este imaginea ultrasonică în timp real la bifurcația carotidei comune, combinată cu analiza Doppler a fluxului sanguin (așa-numitul Duplex, fig. 6.7) pentru a se elimina practicarea angiografiei carotidiene (cu 1% risc de instalare a unui ictus cerebrovascular), mai ales la pacienții fără stenoză sau cu stenoză arterială largă. Pentru pacienții cu stenoză sau ocluzie carotidiană decelată prin Duplex se practică angiografia carotidiană selectivă prin tehnică convențională sau digitală pentru detalii suplimentare (leziuni arteriale unice sau multiple la nivelul gâtului și/sau în porțiunile arteriale intracraniene). Leziunile stenotice strânse la originea arterei carotide interne (fig. 6.8) sunt operabile (a se vedea mai jos), în timp ce leziunile distale ale arterei carotide interne și cele arteriale intracraniene nu sunt operabile (fig. 6.9). Prezența unui suflu carotidian sugerează o stenoză înaltă a arterei carotide interne dar pot exista stenoze extreme cu flux sanguin foarte scăzut, neacompaniate de suflu. Și invers, pot exista în prezența unei artere carotide interne relativ normale, sufluri datorate unor stenoze ale arterelor carotide primitive sau externe sau sufluri datorate transmisiei de la nivelul valvei sau arcului aortic. Absența suflurilor carotidiene nu ar trebui să determine reținerea medicului față de un examen Duplex, dacă se are în vedere tratamentul chirurgical al atacului ischemic tranzitor diagnosticat clinic. Palparea carotidiană la nivelul gâtului este parțial folositoare, deoarece pulsațiile la deget vin mai ales de la artera carotidă comună sau externă; absența oricărei pulsații este relevantă pentru ocluzia arterei carotide comune. Angiografia sub RMN va înlocui în viitor angiografia convențională cu raze X evitând riscurile ei cunoscute.

## Tratamentul medical

Atacul ischemic tranzitor este, prin definiție, o suferință de scurtă durată și rareori îngrijorează destul bolnavul pentru a-l determina să urmeze un tratament. Dar riscul unui ictus major este de 12% în primul an după atac, apoi de 7% pe an, riscul de infarct de miocard sau moarte subită este tot de 7% pe an și riscul cumulat de ictus major, infarct miocardic și moarte subită este de aproximativ 10% pe an. Riscul de ictus major la pacienții cu atac ischemic tranzitor este de 7 ori mai mare decât la restul populației. Pacienții cu risc înalt sunt cei care au atacuri ischemice tranzitorii frecvente, bătrânii, cei cu claudicație, cei cu stenoze carotidiene severe sau cu hipertrofie ventriculară stângă.

Cel mai important obiectiv în îngrijirea pacienților cu atacuri ischemice tranzitorii este reducerea riscului apariției ictusului complet sau a evenimentelor coronariene care pot apărea în ore, zile, săptămâni sau ani după atacul tranzitor. Devine astfel logic ca tratamentul să înceapă rapid după stabilirea diagnosticului, chiar în cazul unui atac ischemic tranzitor unic. Este important controlul unor factori de risc cum ar fi hipertensiunea și fumatul. Presiunea sanguină diastolică va fi coborâtă la aproximativ 100 mm Hg la început prin măsuri nemedicamentoase (igieno-sanitare) iar apoi, dacă este necesar, cu droguri. La bătrâni, folosirea drogurilor hipotensoare necesită prudență pentru a evita efectele secundare periculoase cum ar fi hipoperfuzia cerebrală și hipotensiunea posturală. Este de folos controlul toleranței la glucoză chiar dacă lipsesc simptomele diabetului.



Fig. 6.8. Vedere laterală a unei angiograme carotidiene selective pentru a arăta stenoza originii arterei carotide interne (săgeată albă) imediat după bifurcația arterei carotide comune (săgeată neagră).

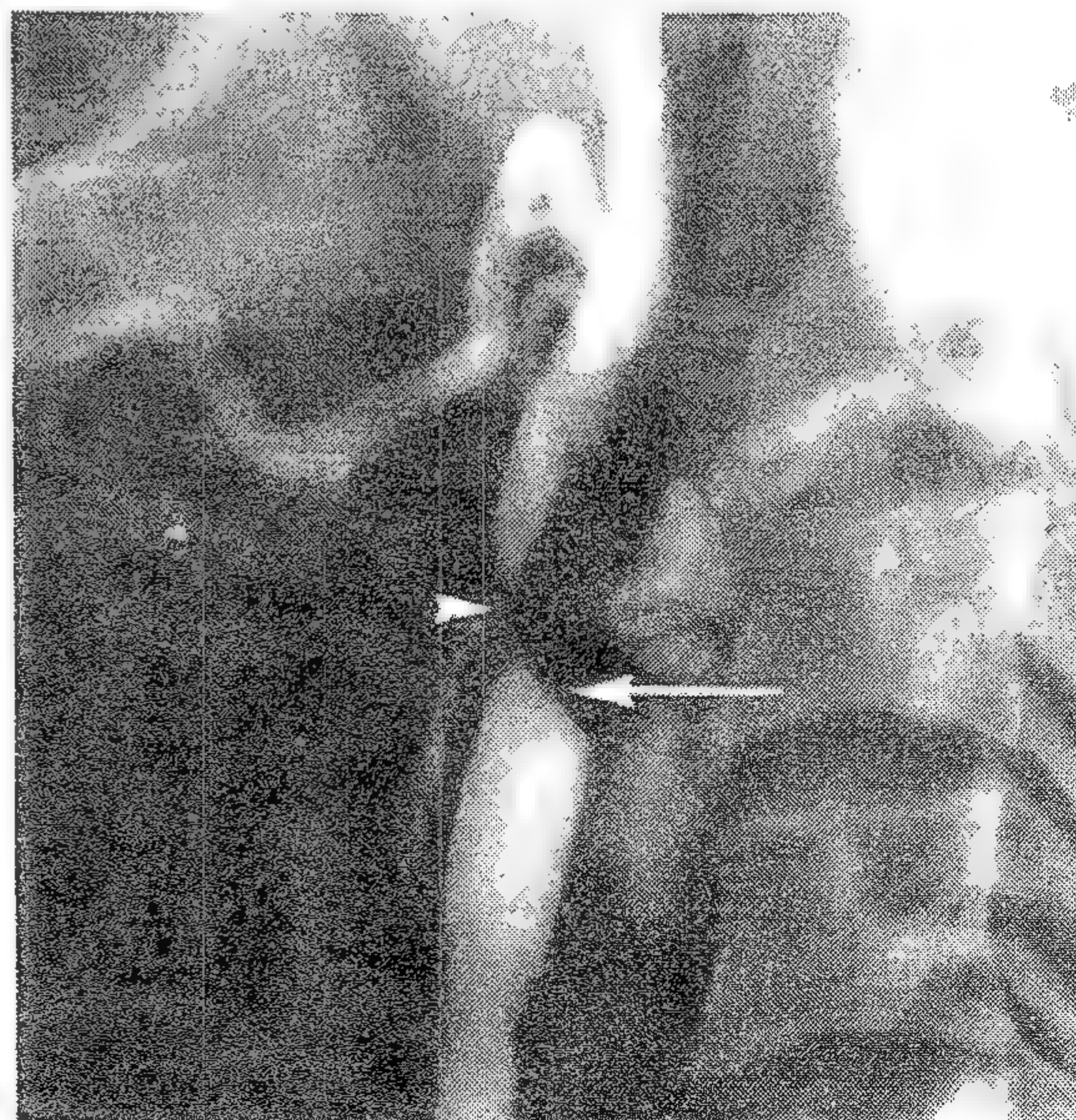


Fig. 6.9. Vedere laterală a unei angiograme carotidiene selective pentru a arăta ocluzia arterei carotide interne la originea sa (săgeată cu coadă). Artera carotidă externă este stenozată (săgeată). Este întotdeauna posibilă distingerea arterei carotide interne de cea externă pentru că ultima are mai multe ramuri la nivelul gâtului în timp ce prima nu are.



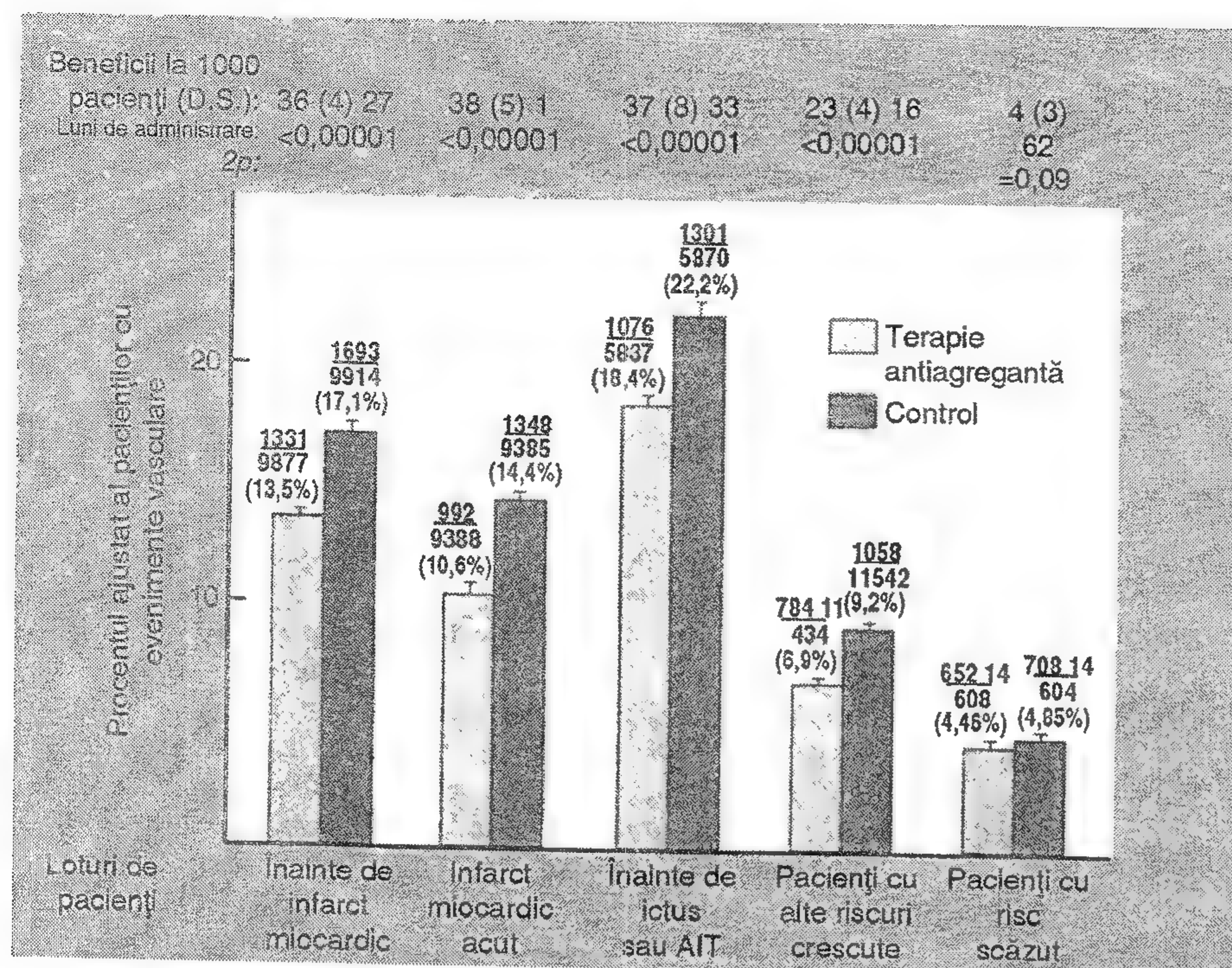


Fig. 6.10. Efectele absolute ale terapiei antiagregante plachetare asupra evenimentelor vasculare majore (infarctul de miocard, ictusul cerebral sau moartea subită) în principalele categorii cu risc înalt și în riscul mic (prevenție primară). Lunile pe ordonată înseamnă durata aplicării schemei terapeutice cu antiagregante. Nici un experiment nu a durat mai puțin de o lună. (Figură reprodușă cu permisiunea British Medical Journal and the Antiplatelet Trialist's Collaboration).

Se va urmări scăderea ponderală, scăderea valorilor colesterolemiei printr-o dietă adecvată ori de câte ori se pot evita drogurile hipocolesterolemizante și încurajarea exercițiilor fizice.

Aspirina administrată ca antiagregant plachetar în cură îndelungată reduce riscul evenimentelor vasculare serioase cu aproximativ o cincime (fig. 6.10). Doza este de 150 mg zilnic în absența contraindicațiilor (ulcer peptic). Pentru prevenirea tulburărilor digestive există preparate cu resorbție intestinală. Când tulburările digestive nu pot fi evitate, se pot administra doze mai mici, dar nu sub 75 mg aspirină pe zi, iar dacă nici această doză nu este bine tolerată digestiv, se poate administra un antiagregant pachetar de a doua alegere, ticlopidina (250 mg x 2 pe zi). Drogurile antiagregante plachetare cresc riscul de hemoragie intracraniană, fapt care determină scăderea valorii acestora în profilaxia infarctelor cerebrale. Aspirina nu controlează întotdeauna atacurile ischemice tranzitorii și atunci este indicată încercarea tratamentului anticoagulant care poate fi reînlocuit cu aspirina la câteva săptămâni după încetarea atacurilor. Dacă apariția atacurilor ischemice tranzitorii nu încetează, fie diagnosticul este greșit fie tratamentul medical este inefficient.

Pacienții cu o boală valvulară cardiacă embolizantă bine definită (stenoză mitrală, protezare valvulară) sau cu cardiomiopatie dilatativă vor primi tratament anticoagulant fără termen în scopul prevenirii formării intracavitare de emboli, mai ales dacă coexistă fibrilația atrială. Coeficientul de protrombină trebuie menținut în jurul a 25%, iar timpul Quick să fie de 2 1/2 ori timpul martor. Dacă un atac ischemic tranzitor apare în intervalul de zile sau săptămâni după un infarct de miocard, tratamentul anticoagulant trebuie menținut 3–6 luni. La pacienții cu fibrilație atrială nonreumatică se indică cura anticoagulantă, iar dacă aceasta este dificil de controlat periodic sau riscantă din diverse motive, se înlocuiește cu aspirina.

## Chirurgia

Endarterectomia carotidiană după atac/atacuri ischemice tranzitorii, care constă în îndepărtarea leziunii stenozante arterotrombotice, este o indicație chirurgicală logică, deoarece o astfel de leziune poate cauza un ictus prin embolii cerebrale detașate din peretele arterial bolnav sau prin reducerea fluxului sanguin cerebral dacă stenoza arterială este strânsă. Sunt preferate pentru endarterectomii cazurile în care stenozarea depășește 70% din lumenul arterial, adică acele cazuri în care apariția unui ictus ischemic complet este foarte probabilă, probabilitate care depășește cu mult riscul de 5–10% de agravare sau deces prin endarterectomia în sine. Chiar și așa, endarterectomia trebuie efectuată în centre de chirurgie vasculară cu experiență adecvată. Ocluzia carotidiană este inoperabilă.

Stenoza de arteră subclavie, cauză a furtului subclavian, poate fi operată printr-o varietate de proceduri chirurgicale care, în mod obișnuit, înlătură simptomele. Atacul ischemic tranzitor vertebrobazilar datorat stenozelor sau ocluziilor arterelor vertebrale poate fi redus în frecvență prin proceduri chirurgicale.

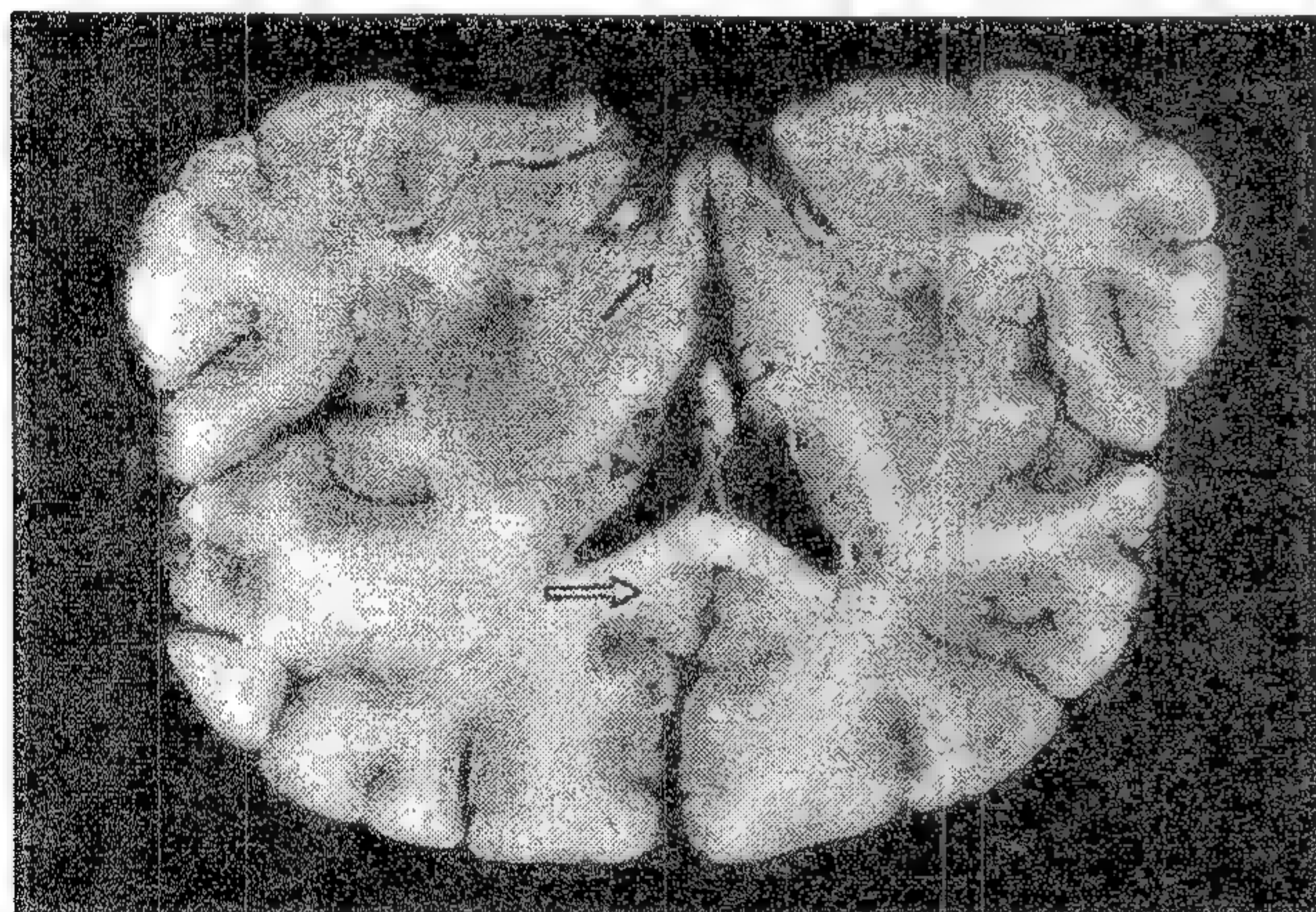
## Infarctele cerebrale

Infarctele cerebrale realizează în mod obișnuit aspectul clinic de ictus cerebral dar, uneori, ele se pot manifesta cu deficite neurologice tranzitorii care durează mai puțin de 24 ore (ca un atac ischemic tranzitor) sau pot fi chiar asimptomatice. Ca și în atacul ischemic tranzitor, patogenia este aterotromboembolică sau embolică din cavitățile inimii, iar diferența între ischemie și infarct este una cantitativă.



Un proces care produce ischemie, dacă se prelungește în timp, poate fi cauză de infarct, mai ales dacă colateralele arteriale care pot media circulația de supleere sunt compromise de suferințe prealabile. O cădere a presiunii sanguine sistemice nu produce în mod normal un infarct cerebral focal atât timp cât acea arie din paranchemul cerebral nu are o circulație deficitară prealabilă, fiind irigată de o arteră în parte stenozată sau fiind dependentă la limită de o circulație colaterală consecutivă unei stenozări arteriale prealabile. Hipotensiunea prelungită sau anoxia cerebrală produce în mod normal infarctări cerebrale întinse, iar dacă pacientul supraviețuiește acestei catastrofe circulatorii, infarctele se constituie la zonele de frontieră dintre teritoriile arteriale (a se vedea mai jos).

Infarctele cerebrale sunt mai întâi palide ca aspect macroscopic dar, ulterior, pot deveni hemoragice, mai ales dacă zona infarctată este întinsă. Infarctul este înconjurat de o zonă de edem cerebral; marile infarcte supratentoriale pot fi însoțite de edeme cerebrale atât de mari încât să se producă hernieri transtentoriale (fig. 6.11). În aceste cazuri se pot produce hemoragii secundare în trunchiul cerebral datorate distorsiunii sau rupturii micilor vase penetrante sau infarcte occipitale datorate compresiei arterei cerebrale posterioare pe marginea tentoriumului. Edemul cerebral asociat infarctului ajunge la maximum în câteva zile și dispăre lent în 3–4 săptămâni.



**Fig. 6.11.** Secțiune coronală printr-un creier fixat, care arată un infarct mare în teritoriul arterei cerebrale medii drepte. Emisfera cerebrală dreaptă este edemațiată, existând o herniere în jos a talamusului și a corpurilor mamilari (săgeată închisă) și o herniere de girus cingulat subfalcă (săgeată deschisă). Ventriculul lateral drept este comprimat și deformat (săgeată fără coadă). A se nota lipsa demarcației dintre substanța albă și cenușie în emisfera edemațiată (reproducere prin bunăvoința Dr. Richard Greenhall).

### Aspectele clinice ale ictusului ischemic

Simptomele, semnele, durata și severitatea ictusului datorat infarctului cerebral sunt foarte variate și depind de localizarea și mărimea leziunii (tabelul 6.8). Este dificil și nu întotdeauna necesar de a face legătura între clinica ocluziei embolice sau trombotice a unei anumite artere cu anatomia teritoriilor vasculare cerebrale, deoarece circulația de supleere ca și variațiile anatomice individuale sunt de mare importanță pentru mărimea leziunii și, mai mult chiar, pentru diagnosticul diferențial între infarctul cerebral și ischemia cerebrală. La o extremă poate exista ocluzia arterei carotide interne asimptomatică, iar la cealaltă extremă aceeași ocluzie poate determina distrugerea unei întregi emisfere, mai ales dacă poligonul Willis nu este funcțional.

Debutul simptomelor este în mod obișnuit brusc, poate surveni în somn sau la trezirea din somn, dar poate să fie subacut, progresiv sau cu fluctuații în gravitate pe parcursul a câteva ore; uneori instalarea se poate produce în câteva zile sau (foarte rar) în câteva săptămâni. Agravarea deficitelor neurologice în ore sau zile caracterizează ictusul în evoluție, care poate fi determinat de propagarea trombozei dar și de embolizări ulterioare, transformarea hemoragică a infarctului sau de edemul cerebral. Clinic este greu sau imposibil de precizat care din aceste mecanisme determină evoluția ictusului.

**Tabelul 6.8.** Distribuția subtipurilor de infarcte cerebrale în studiul ictusurilor comunității Oxfordshire

Infarcte carotidiene totale	15%
Infarcte carotidiene parțiale	35%
Infarcte lacunare	25%
Ictusuri pur motorii	50%
Ictusuri pur senzitive	5%
Ictusuri senzomotorii	35%
Hemipareze ataxice	10%
Infarcte vertebro-bazilare	25%

### Infarctele cerebrale emisferice

Infarctarea unei emisfere cerebrale determină apariția unei hemiplegii sau hemipareze, tulburări de sensibilitate sau hemianopsii homonime, toate contralaterale leziunii. Tulburările motorii și/sau de sensibilitate pot cuprinde întregul hemicorp sau membrul superior, fața și membrul superior, ambele membre, membrul inferior și rareori numai fața, toate contralaterale leziunii. Un infarct cortical mic poate determina tulburări de motilitate la nivelul mâinii sau numai la nivelul unor degete de la mână. La început hemiplegia este flască, cu reflexe osteotendinoase diminuate, cu reflex plantar în extensie pentru ca apoi, în zile sau săptămâni, să apară spasticitatea, cu reflexe osteotendinoase vii. Leziunile emisferei dominante pot determina tulburările de limbaj (vorbit, citit sau scris) iar cele ale emisferei nedominante pot determina apariția unor probleme vizuo-spațiale cum ar fi apraxia constructivă sau de îmbrăcare. Dacă este afectat lobul parietal apare tendința ca bolnavul să ignore hemicorpul opus leziunii sau apar astereognozii, inatenție senzorială, pierderea tuturor modalităților senzoriale sau numai pierderea simțului mioartrokinetic, toate contralaterale leziunii. Capul și ochii pot fi deviați de partea leziunii, devieri care au tendința de retrocedare în câteva zile. Gradul de dizartrie este direct proporțional cu gradul parezei faciale. Inițial poate exista o scădere a tonusului musculaturii palatale contralaterale, ceea ce determină apariția unei disfagii. Durerea de cap este frecventă dar nu severă. Crizele epileptice nu sunt frecvente dar (precoce sau mai ales tardiv) pot complica un infarct cerebral în mai puțin de 5% din cazuri. Dacă infarctul cerebral este mare și se produc hernieri transtentoriale, apar tulburări ale conștienței și tulburări respiratorii (de exemplu respirația de tip Cheyne-Stokes).

Infarctul carotidian total constă în paralizia însoțită sau nu de tulburări de sensibilitate în hemicorpul opus (membrul superior, membrul inferior, față) la care se asociază hemianopsia homonimă contralaterală și deteriorări ale funcțiilor cerebrale superioare (de exemplu afazii, apraxii). Dacă pacientul este somnolent, este greu de apreciat hemianopsia și deficitul funcțiilor cognitive. Infarctarea



totală a teritoriului arterei cerebrale medii este rezultatul aterotrombozei sau embolismului, produse în porțiunea sa proximală. Infarctele carotidiene parțiale, datorate ocluziei unor ramuri ale arterei cerebrale medii sau ocluziei arterei cerebrale anterioare, sunt recunoscute prin aceea că determină apariția unor deficite neurologice mai restrânse: deficite motorii predominant faciobrahiale sau crurale, cu sau fără hemianopsii, cu sau fără tulburări de sensibilitate proprioceptivă, cu sau fără alterări ale limbajului sau ale funcțiilor cognitive.

### Infarctul lacunar

Infarctele profunde cu dimensiuni mai mici de 15 mm în diametru situate în ganglionii bazali, talamus, capsula internă, pedunculii cerebrali și punte se numesc lacune. Acești pacienți pot fi recunoscuți printr-un număr de sindroame caracteristice după cum urmează:

#### *Ictusul pur motor*

Constă din paralizie sau pareză a două din trei zone ale hemicorpului opus (față, membrul superior, membrul inferior). Pot coexista acuze senzitive neînsoțite de semne obiective, dizartrie și uneori disfație.

#### *Ictusul pur senzitiv*

Constă din acuze senzitive cu sau fără tulburări obiective de sensibilitate, dar niciodată cu afectarea unică a simțului mioartrokinetic; distribuția este aceeași cu a ictusului pur motor.

#### *Ictusul senzori motor*

Este o combinație a ictusului pur motor cu a ictusului pur senzitiv.

#### *Hemipareză ataxică*

Este o combinație de hemipareză cu ataxie cerebeloasă de aceeași parte, deseori însoțită de dizartrie, instabilitate și nesiguranță în mișcarea mâinii.

Cele mai multe infarctele lacunare sunt date de suferința arterelor mici, perforante, care ajung în structurile cerebrale profunde amintite mai sus. Această suferință constă în tortuozitate arterială, lipohialinoză și dezorganizarea structurii peretelui arterial, modificări care pot determina apariția microanevrismelor tip Charcot-Buchard ale căror ruptură produce fie mici hemoragii localizate, fie masive hematoame intraparenchimatoase (a se vedea mai jos). În concluzie, infarctele lacunare sunt produse de afectări ale vaselor mici care determină apariția unor infarctele mici, profunde, a unor leziuni embolice sau a unor mici hematoame intracerebrale la același nivel.

### Infarctele de trunchi cerebral

Infarctele trunchiului cerebral au tendința de a produce deficite neurologice complexe datorită proximității la acest nivel a tuturor căilor cerebrale ascendente și descendente. Astfel, pot apărea hemipareze, hemiplegii, tetrapareze, tetraplegii sau tulburări variate de sensibilitate uni- sau bilaterale. În plus, pot

apărea paralizii ale oculomotilității, disfații, dizartrii, sughiț, ataxie, sindrom Horner (datorat leziunii căii simpatice descendente), surditate, vertije, vărsături, respirație periodică și stopuri respiratorii mai ales în somn. Un infarct întins de trunchi cerebral poate determina apariția unui „locked-in syndrome” în care pacientul, deși este conștient, nu este capabil de nici o mișcare cu excepția clipitului și a mișcărilor de verticalitate ale globilor oculari; de asemenea, nu poate vorbi sau înghiți.

Tromboembolismul sistemului arterial vertebrobazilar nu produce numai infarctele de trunchi cerebral ci și infarctele occipitale cu hemianopsii homonime sau cecitate corticală datorate ischemiei în teritoriul arterei/arterelor cerebrale posterioare. Termenul de infarctele posterioare sau vertebrobazilare include leziuni ischemice occipitale, de trunchi cerebral, talamice sau cerebeloase în orice combinație posibilă.

### Infarctarea zonelor cerebrale „de graniță” („Watershed infarction”)

O cădere tranzitorie a presiunii sanguine sistemice produce în mod obișnuit sincope (traduse prin lipotimii sau pierderi de conștiență); dacă durează câteva minute pot apărea convulsii. Hipotensiunile mai prelungite cum sunt cele care apar după stopuri cardiace, pierderi masive de sânge, excesul de droguri hipotensoare, pot duce la stări vegetative prelungite sau la moarte sau, uneori, la infarctele situate între marile teritorii arteriale și în mod particular în regiunea parieto-occipitală care este zona de „graniță” între teritoriile arterelor cerebrale medii, anterioare și posterioare. Infarctul zonei de „graniță” din regiunea parieto-occipitală este, în mod obișnuit, bilateral, iar simptomatologia include cecitatea corticală sau dezorientarea vizuală asociate cu defecte de câmp vizual și, deseori, cu tulburări de memorie. Ocluzia arterei carotide interne sau o stenoză severă a acesteia poate predispute la o infarctare unilaterală a zonei de „graniță” chiar și în condițiile unei scăderi relativ mici a presiunii sanguine sistemice. În aceste condiții pot suferi și alte zone de „graniță”: cea subcorticală (dintre teritoriile arterelor perforante lenticulostriate și ramurile corticale superficiale ale arterei cerebrale medii) sau cea anterioară (dintre teritoriul arterei cerebrale anterioare și cel al arterei cerebrale medii).

Infarctele zonelor cerebrale de „graniță” pot fi recunoscute prin distribuția topografică observată la CT și, parțial, prin circumstanțele de apariție a ictusului (scăderea presiunii sanguine sistemice și/sau ocluzia sau stenoza severă carotidiană).

### Infarctul cerebral și migrena

Uneori, în timpul unui episod migrenos, poate să se producă un infarct cerebral cu deficit neurologic persistent. Acest lucru este posibil prin îngustarea calibrului arterial consecutiv edemului peretelui acesteia și mai puțin datorită vazospasmului. Acesta din urmă apare probabil în timpul aurei migrenoase (la migrenoși cu aură) iar modelul clinic de manifestare este cel al atacului ischemic tranzitor.

### Ictusul și sarcina

Ictusurile apar mai frecvent în ultimul trimestru de sarcină sau în puerperium. Totuși, el este rar: aproximativ 30 cazuri la 100 000 nașteri în Marea Britanie. Ocluzia cea mai frecventă apare în teritoriul arterei cerebrale medii, dar cauza acestei localizări este necunoscută, deoarece la acest nivel nu apar mai frecvent modificări ale pereților arteriali. Unele cazuri pot fi datorate



emboliilor paradoxale de la trombozele sistemelor venoase pelvine sau ale membrelor inferioare. O altă cauză este tromboza venelor intracraniene.

### Tromboza venelor corticale și/sau a sinusurilor durale

Aceste tromboze constituie cauze mult mai rare de infarcte cerebrale decât bolile arteriale și ele apar fie ca rezultat al unor condiții locale care afectează venele corticale sau sinusurile durale, fie ca rezultat al unor tulburări sistemice (tabelul 6.9). Infarctele venoase sunt în general hemoragice. Aspectul clinic poate semăna cu cel produs de boli ocluzive arteriale, dar crizele epileptice și tulburările de conștiență sunt mai frecvente, iar hipertensiunea intracraniană se dezvoltă rapid dacă sinusurile durale sunt obturate. Trombozele venelor corticale și ale sinusurilor se propagă extensiv și produc encefalopatie catastrofică asemănătoare encefalitelor virale severe. Tromboza izolată a sinusului dural sagital sau transvers este una din cauzele sindromului de hipertensiune intracraniană benignă. Diagnosticul paraclinic se realizează mai ușor prin RMN decât prin examen angiografic convențional. Tratatamentul anticoagulant este eficient și, în mod surprinzător, foarte sigur chiar dacă infarctele venoase sunt hemoragice. Tromboza de sinus cavernos este rară și este datorată infecțiilor piogene sau fungice cu puncte de plecare de la față, sinusurile aeriene ale feței sau spațiile endonazale; simptomele includ durerea și edemul orbital unilateral, ptoza palpebrală, scăderea acuității vizuale, edemul papilar și deseori afectări ale nervilor cranieni III, IV, V și VI.

**Tabelul 6.9. Cauzele trombozelor venoase intracraniene**

Condițiile locale care afectează în mod direct venele cerebrale și sinusurile	
	Traumatisme craniocerebrale cu sau fără fracturi
	Chirurgia intracraniană
	Infecții locale (sinuzite, otite, mastoidite, nazofaringite, furuncule)
	Empiem subdural
	Meningite bacteriene
	Invazii tumorale ale sinusurilor durale
	Malformații arteriovenoase durale sau cerebrale
	Cateterizarea venelor jugulare pentru nutriție parentală etc.
Boli sistemice	
	Deshidratarea, hipernatremia
	Septicemia
	Sarcina și puerpermul
	Contraceptive orale
	Tulburări hematologice (vezi tabelul 6.4)
	Boli vasculare inflamatorii (vezi tabelul 6.3)
	Diabetul zaharat
	Insuficiență cardiacă congestivă
	Boli inflamatorii ale colonului
	Terapia cu androgeni
	Droguri antifibrinolitice
	Efecte nonmetastatice ale bolilor maligne extracraniene
	Sindromul nefrotic

### Diagnosticul diferențial al infarctului cerebral

Tabloul clinic al ictusului datorat infarctului cerebral este caracteristic, iar diagnosticul depinde nu atât de sediul presupus al leziunii ci de debutul brusc la un pacient fără antecedente recente de traumatizare craniocerebrală. De obicei pacientul are vârstă de peste 50 ani și are unul sau mai mulți factori de risc vascular

(hipertensiune, boală coronariană). La un pacient comatos cu puține (sau fără) semne de focar și fără un debut brusc anamnestic este important să se ia în considerație posibilitatea existenței unui hematom cronic subdural sau a unei intoxicații exogene voluntare. Encefalitele, abcesele cerebrale, agravările bruște ale unor bolnavi cu tumori cerebrale, cu scleroză multiplă, cu leziuni de nervi periferici, cu hipoglicemie, bolnavi cu supraadăugări funcționale, toate sunt cazuri care pot fi diferențiate de infarctul cerebral printr-o anamneză adecvată urmată de un examen clinic și paraclinic corespunzător. În ictusul cerebral acut, ca și în alte suferințe severe, apar frecvent și tranzitor: hipertensiune, febră, hiperglicemie, glicozurie și leucocitoză cu neutrofilie. Uneori apar aritmii sau modificări ischemice pe electrocardiogramă (fără clasică undă Q din infarctul miocardic) care pot sugera în mod greșit existența unui infarct cerebral datorat mobilizării unui tromb mural ventricular postinfarct miocardic acut. În fața oricărui ictus cerebral este important ca medicul să-și amintească că la baza lui pot sta cauze tratabile (vezi tabelele 6.2, 6.3 și 6.4).

### Complicații

Cea mai importantă complicație locală este edemul cerebral care împiedică, uneori numai temporar, irigația sanguină normală a unei arii cerebrale care depășește în mărime infarctul propriu-zis și care, dacă este extensiv, poate determina hernieri cerebrale transtentoriale. Există un număr de complicații curente cum ar fi: bronhopneumonia, mai ales în cazuri de comă cu tulburări de deglutiție, tromboembolismul venos, escarele, septicemiile, infecția urinară, mai ales dacă a fost nevoie de un sondaj vezical, uremia, contractura spastică a membrelor, anchilozări ale umărului, tulburări ale ritmului cardiac și tulburări psihice (tabelul 6.10). Moartea în prima săptămână de boală este datorată infarctului în sine și a edemului cerebral asociat, iar în săptămânile următoare este datorată complicațiilor generale, mai frecvent celor septice ca bronhopneumonia.

### Investigații

Sunt aceleași ca în atacul ischemic tranzitor, dar trebuie ținut cont de vârsta bolnavului, de posibilitățile de recuperare și de influența pe care acestea le-ar putea avea asupra stării bolnavului pe termen scurt sau lung. Diferența față de leziunile cerebrale hemoragice se face prin examenul CT practicat la câteva ore de la debut, pentru că nici examenul clinic, nici examenul LCR nu pot tranșa cu exactitate diagnosticul. Hiperdensitatea hematomului intracerebral apare imediat la debut, dar după zile (dacă hematumul este mic) sau săptămâni ea se șterge iar CT arată un aspect normal sau o arie hipodensă foarte asemănătoare cu cea observată după infarctul cerebral. (fig. 6.12). Uneori este necesar să treacă 1-2 zile pentru ca hipodensitatea din infarctul cerebral să apară clar pe CT (fig. 6.13 și 6.14), deși modificări subtile se pot observa și la câteva ore după debut. Infarctele mai mici de 0,5 cm în diametru, mai ales dacă sunt situate în fosa posterioară, nu sunt vizibile la CT, dar sunt vizibile la RMN (fig. 6.15). RMN nu este însă la fel de valoroasă ca CT în detectarea hemoragiilor intracerebrale recente, mai ales dacă bolnavul este agitat sau necooperant. Un bolnav cu ictus cerebral nu va primi niciodată anticoagulante sau chiar antiagregante plachetare dacă prin examenul CT nu s-a exclus diagnosticul de hemoragie cerebrală primară. Indicațiile pentru CT sunt trecute în revistă în tabelul 6.11.



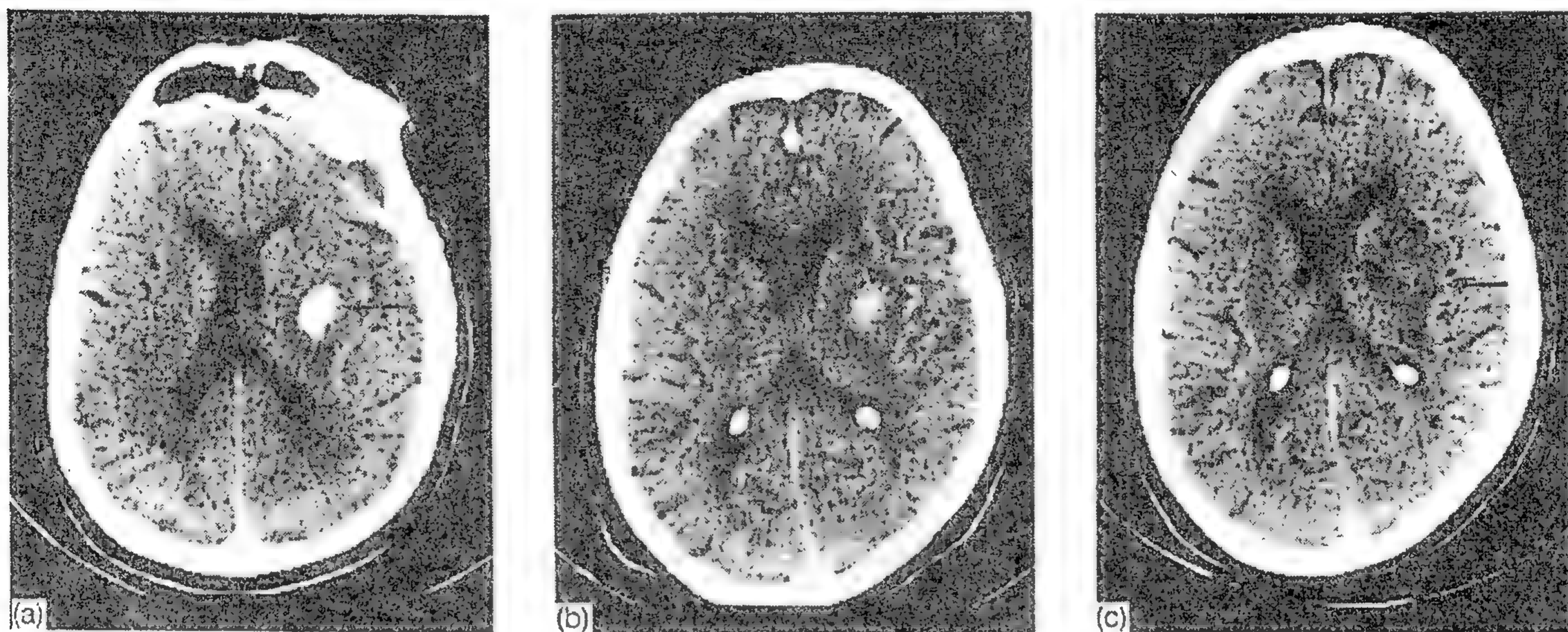


Fig. 6.12. Examen CT în hemoragii cerebrale: *a* - la 4 zile după ictus hematoma apare ca o imagine clar hiperdensă în ganglionii bazali drepti (săgeată); *b* - la 12 zile hiperdensitatea este atenuată; *c* - la 18 zile imaginea hiperdensă a fost înlocuită de o zonă hipodensă (săgeata) care, în absența imaginilor precedente, ar putea fi greșit interpretată ca imagine de infarct cerebral.

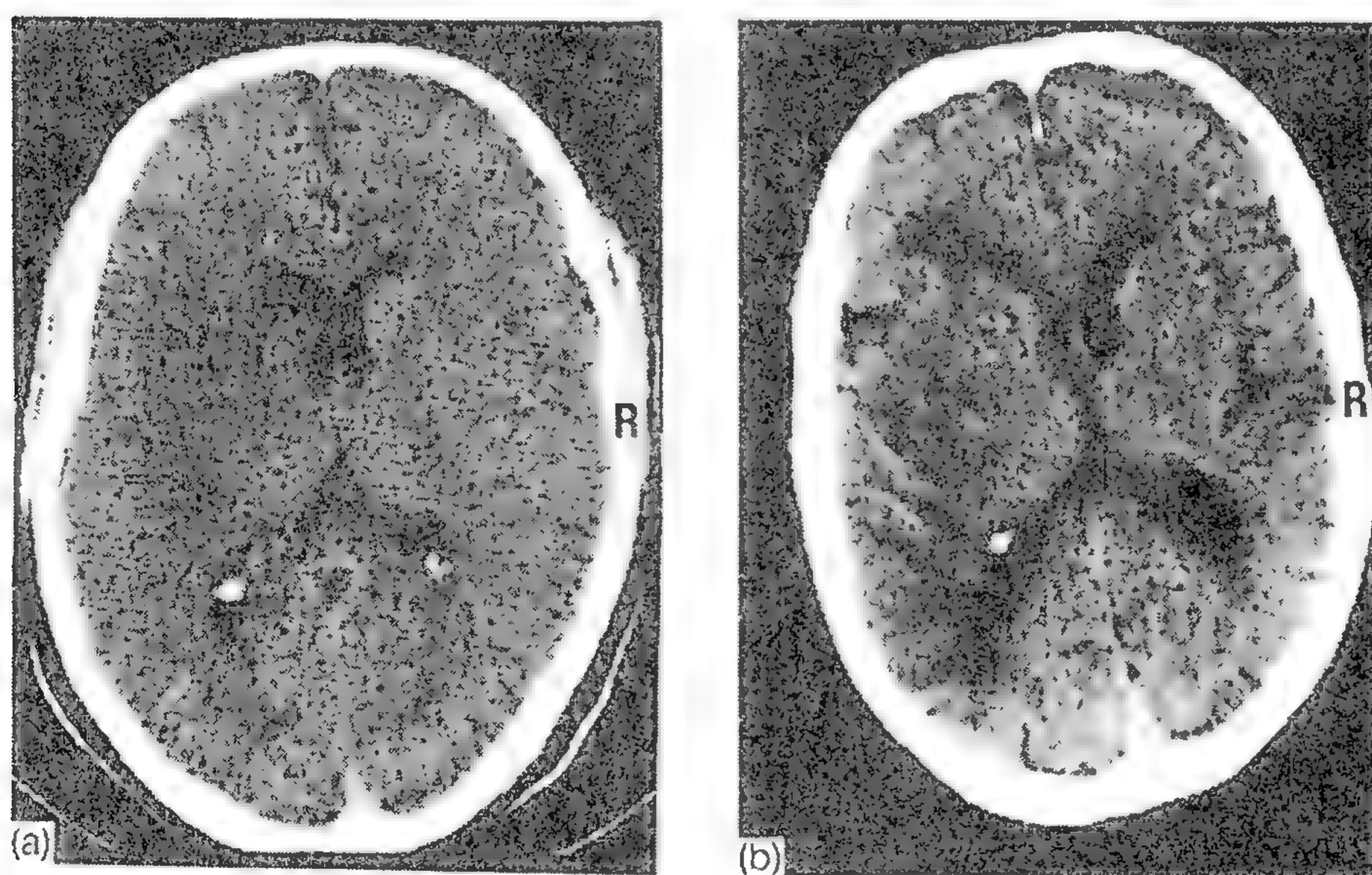


Fig. 6.13. Examen CT a unui infarct cerebral din teritoriul arterei cerebrale medii stângi: *a* - examinare la 24 ore de la debut, care arată o hipodensitate vagă a emisferei cerebrale stângi cu posibilă compresiune asupra cornului anterior al ventriculului lateral stâng; *b* - La trei săptămâni după debut, hipodensitatea infarctului este bine definită.

Angiografia cerebrală nu este, de obicei, indicată în timpul fazei acute a infarctului cerebral pentru că rezultatul este improbabil să stabilească cu exactitate conduita terapeutică iar investigația în sine poate agrava starea bolnavului. Angiografia se poate practica de urgență la pacienții tineri cu posibile disecții arteriale posttraumatice (și eventuale implicații medico-legale), dar este mai bine să se aștepte ameliorare când se poate aprecia mai ușor dacă chirurgia carotidiană este indicată. Nu există criterii arteriografice de diagnostic diferențial între tromboza și embolismul arterial.

Examenul lichidului cefalorahidian este necesar când trebuie eliminat diagnosticul de encefalită, neurosifilis sau scleroză multiplă. Este neindicat să se elimine diagnosticul de hemoragie intracerebrală în cazul obținerii unui lichid cefalorahidian clar pentru că pot exista hemoragii mici fără scurgeri de sânge în spațiile lichidiene. În lichidul cefalorahidian nu pot exista postictal mai mult de 100 leucocite/mm<sup>3</sup> decât în cazul unei/unor embolii septice.



Tabelul 6.10. Complicațiile generale ale ictusului cerebral

Respiratorii	Pneumonii Inhalajie (aspirație traheobronșică)
Cardiovasculare	Embolii pulmonare Infarcte miocardice Insuficiență cardiacă Aritmii cardiace Edem pulmonar acut neurogen
Infecții	Pneumonii Infecții urinare Infecții cutanate Septicemii
Metabolice	Vărsături Deshidratări Tulburări electrolitice Hiperglicemii
Mecanice	Insuficiențe renale Spasticitate Contracturi Anchiloze, subluxații Căderi cu fracturi osoase Osteoporoze Edeme ale articulațiilor Paralizii de nervi periferici prin presiune
Altele	Escare Depresie, anxietate, apatie Crize epileptice Tromboza de vene profunde Ulcere gastrice acute Incontinența urinară/de fecale

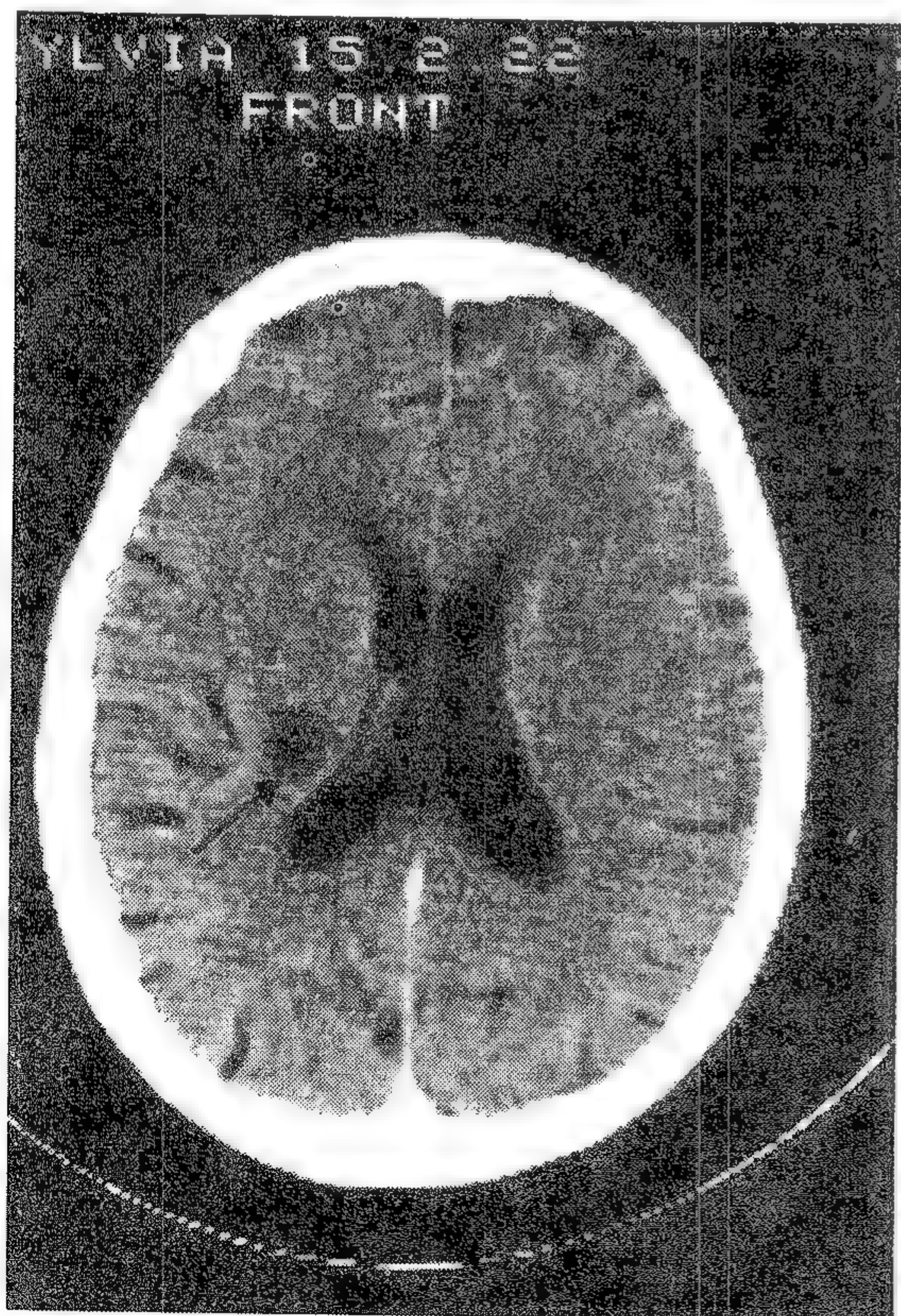


Fig. 6.14. Examen CT al unui infarct lacunar în regiunea limbului posterior al capsulei interne stângi (săgeată). Acest examen a fost făcut la 3 zile după debut. Dacă acest examen ar fi fost făcut la 4 săptămâni după debut, aspectul ar fi putut fi considerat fie de hemoragie veche, fie de infarct vechi.

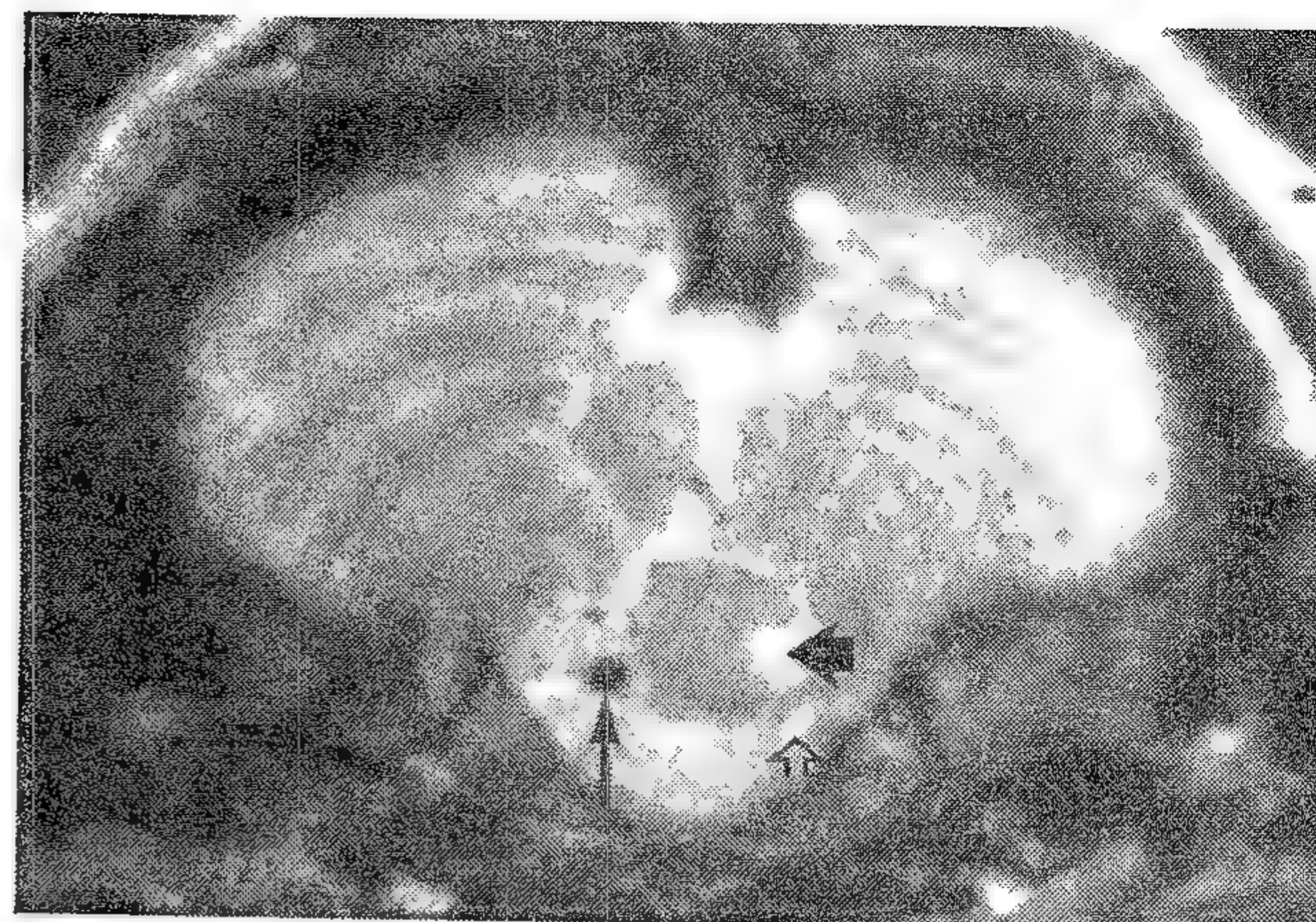


Fig. 6.15. Imagine RMN axială ponderată în  $T_2$  a fosei posterioare, care arată un mic infarct (săgeată neagră groasă) datorat ocluziei arterei vertebrale drepte (săgeată albă). Artera vertebrală stângă este normală (săgeată neagră subțire). Infarctul a fost invizibil pe CT.

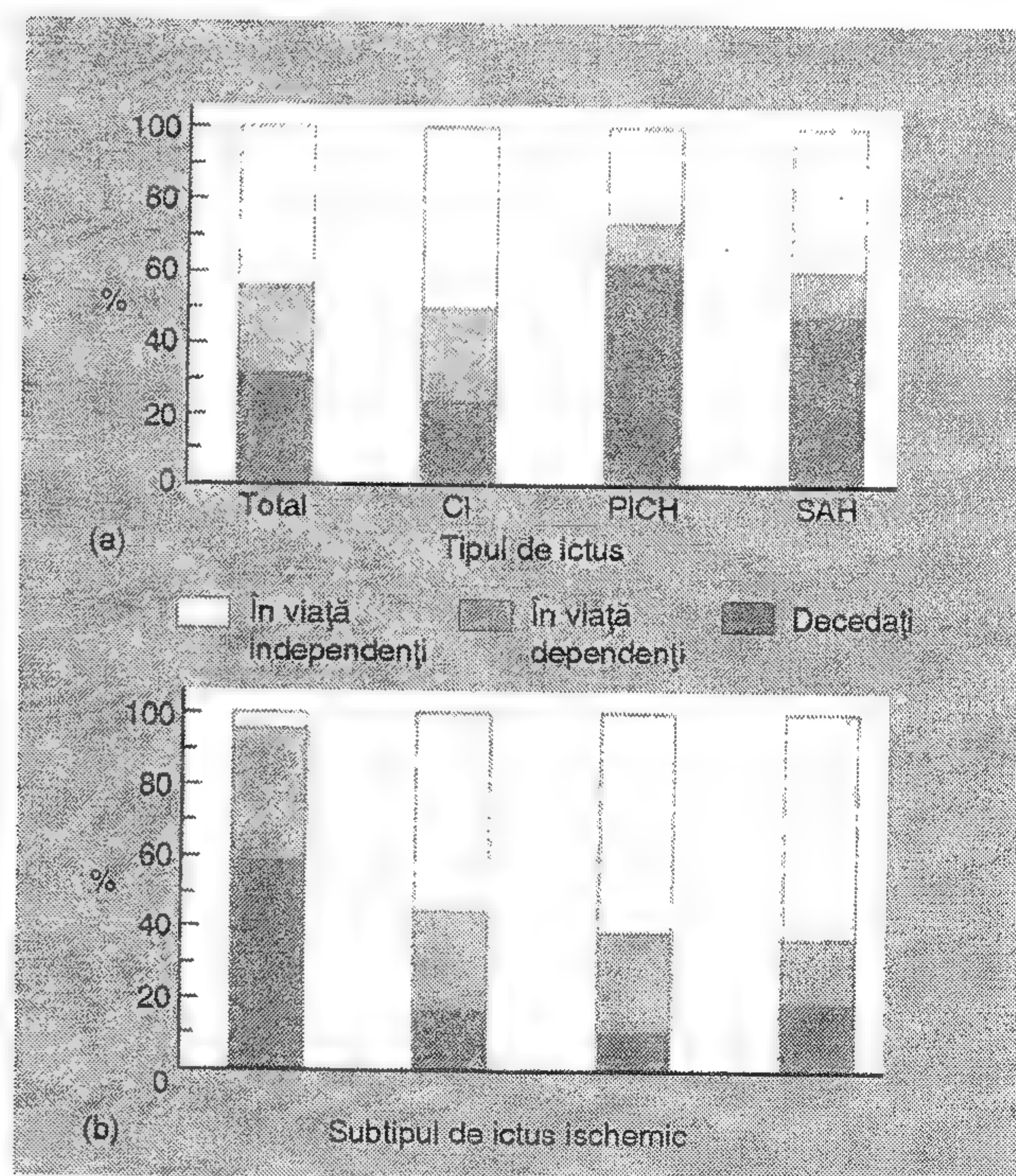


Fig. 6.16. Situația după 1 an de la primul ictus suferit de 675 de pacienți cuprinși în Oxfordshire Community Stroke Project după (a) tipul leziunii și după (b) subtipul clinic al ictusului ischemic. ITCC - infarcte totale în circulația carotidiană; IPCC - infarcte parțiale în circulația carotidiană; IL - infarcte lacunare; ICVB - infarcte în circulația vertebrobazilară; IC - infarcte cerebrale; HIP - hemoragie intracerebrală primară; HSA - hemoragie subarahnoidiană.

## Prognosticul

După infarctul cerebral, recuperarea parțială sau totală este o regulă dacă ictusul nu este atât de sever încât să ducă la moarte. Moartea subită, adică în cursul unei ore de la debut, este foarte rar datorată infarctului cerebral și altor forme de boli cerebrovasculare



cu excepția hemoragiei subarahnoidiene. Cele mai multe recuperări apar în primele 3 luni, dar ele pot apărea și în intervale de 1-2 ani. Prognosticul imediat este prost dacă pacientul este inconștient. În general se înregistrează circa 20% decese în cursul primei luni de evoluție pentru ictusuri, dar procentajul este mult mai mare în cazul leziunilor hemoragice decât în cazul leziunilor ischemice (fig. 6.16). Dintre supraviețuitorii ictusului, aproximativ o jumătate recuperează complet ori mai mult sau mai puțin complet în timp ce restul rămân sechelari cu variate grade de invaliditate. Din acest punct de vedere există diferențe considerabile între diferite tipuri sau subtipuri de ictusuri (fig. 6.16). Factori prognostici buni sunt: vârstele tinere, continența urinară, ameliorare promptă, deficitele neurologice mici, absența tulburărilor perceptuale sau cognitive.

**Tabelul 6.11. Indicații pentru CT în ictusurile acute**

În incertitudini diagnostice (tumori cerebrale, hematoame subdurale)
în cazul lipsei datelor despre debut și despre evoluția deficitelor neurologice
La pacienții cu medicație antihemostatică (anticoagulante, antiagregante plachetare, trombolitice)
În ictusuri cerebeloase
În hemoragiile subarahnoidiene
La agravări necaracteristice pentru ictusurile ischemice în primele 24 de ore după debut
În cazuri care sugerează necesitatea unei endarterectomii carotidiene
La pacienții tineri

## Tratamentul

Tratamentul imediat medical este limitat, iar cel chirurgical nu există în cazul infarctelor cerebrale. În teorie, reducerea edemului cerebral prin administrarea de manitol, glicerol sau dexametazonă ar fi folositor dar nu există studii clinice tranșante în această privință. Riscul de hemoragie intracerebrală întrece beneficiul în utilizarea medicației trombolitice. Beneficiul adus de aspirină este încă în evaluare. Heparina a fost recomandată în ictusurile ischemice în evoluție, dar rezultatele clinice nu sunt convingătoare, mai ales datorită transformărilor hemoragice ale ischemiilor. Este important de reținut că există multe motive pentru agravarea stării pacientului, unele fiind potențial reversibile (tabelul 6.12).

Dacă există o sursă cardiacă sigură de embolism, pacientul ar trebui să primească medicație anticoagulantă pentru evitarea emboliilor ulterioare, dar numai după un control CT pentru decelarea unor eventuale hemoragii intracerebrale (a se vedea mai sus despre medicația anticoagulantă în atacurile ischemice tranzitorii). Anticoagulantele sunt interzise în endocarditele infecțioase datorită riscului înalt de hemoragie a anevrismelor micotice care se formează când peretele arterial este slăbit de procesul infecțios răspândit de la un embolus infectat. Folosirea anticoagulantelor în ictusurile acute embolice este întotdeauna cu risc pentru transformarea hemoragică a zonei infarctate a creierului, astfel că există dilema între administrarea anticoagulantelor prea devreme (cu riscul transformării hemoragice) sau prea târziu (după producerea unor embolii suplimentare). Mai convenabilă ar fi utilizarea unui anticoagulant oral cu atingerea parametrilor doriți ai efectului coagulant pe parcursul a câteva zile.

Infarctul cerebral produce deseori creșteri ale valorilor tensionale cu revenire la normal fără tratament. Dacă pacientul era sub tratament hipotensor, acesta trebuie în mod normal continuat.

Dacă presiunea sanguină sistolică este mai mare de 240 mm Hg, este cazul ca ea să fie redusă dar nu brusc, ci în câteva zile și cu multă prudență, atât din cauză că autoreglarea circulației cerebrale este abolită în jurul focarului ischemic, cât și din cauză că la hipertensivi acest mecanism este funcțional la niveluri tensionale mai înalte și o reducere a presiunii sanguine sistemice poate produce scăderi catastrofice ale fluxului sanguin cerebral și, în consecință, extensiunea infarctării cerebrale. În mod surprinzător, până în prezent, nu s-au făcut studii adecvate ale modului în care ar trebui influențate medical cifrele tensionale în cazul infarctelor cerebrale.

Dacă infarctul cerebral este produs de unele cauze tratabile, trebuie administrat tratamentul corespunzător, de exemplu corticosteroizi în caz de arterită cu celule gigante, antibiotice pentru endocarditele bacteriene etc. Medicația simptomatică poate cuprinde anelgezice, tranchilizante, antiemetice, laxative, antispastice.

**Tabelul 6.12. Cauzele deteriorării neurologice după ictus**

Locale	Extensia trombusului Recurența emboliilor Recurența hemoragiei Transformarea hemoragică a infarctului Edemul cerebral Hernierile cerebrale Hidrocefalia Crizele epileptice
Generale	Hipoxia (pneumonie, embolie pulmonară, insuficiență cardiacă) Hipotensiunea (insuficiență cardiacă, aritmii cardiace, septicemii, embolii pulmonare, deshidratare, pneumonii, droguri, sângerări, ulcer peptic perforat) Infecții (urinare, pulmonare, septicemii) Deshidratare, hiponatremii Hiper- sau hipoglicemii Sedative, hipnotice Depresie

Complicațiile infarctelor cerebrale se pot deseori preveni și se pot trata (vezi tabelul 6.10). Grijă pentru permeabilitatea căilor respiratorii superioare, cu precădere la pacienții comatoși sau la cei cu tulburări ale deglutiției, va reduce riscul pneumoniilor care, dacă apar, trebuie tratate cu antibiotice. Câteodată este necesară intubarea orotraheală sau traheostomia, în mod deosebit la pacienții cu tulburări ale reflexelor de trunchi cerebral. La pacienții cu tulburări de deglutiție, introducerea unei sonde nazogastrice este utilă, la început pentru hidratare și echilibrare electrolitică, iar apoi pentru asigurarea hranei. O igienă corporală riguroasă va elimina riscul apariției escarelor. Fizioterapia precoce va împiedica instalarea contracturii, durerilor și artrozilor de neutilizare la nivelul membrelor paralizate, ceea ce ulterior va permite o reabilitare fizică activă. Cateterizarea urinară este uneori necesară, dar ar trebui evitată prin folosirea sondelor tip prezervativ la bărbați; la femei este necesară menținerea unei igiene locale perfecte după introducerea sondei vezicale. Aritmiile cardiace trebuie tratate conform recomandărilor de tratament cu medicamente antiaritmice. Tromboflebita sistemelor venoase profunde ale membrelor inferioare sau embolia pulmonară ar trebui prevenite sau tratate cu medicație anticoagulantă, având însă în vedere posibile agravări prin transformarea leziunii ischemice cerebrale în leziune hemoragică. În acest scop se recomandă o cură scurtă de heparină urmată de anticoagulante orale, mai ales pentru evitarea emboliilor pulmonare majore. Dacă apar crize de epilepsie, ele se tratează corespunzător.



Reabilitarea cât mai precoce este esențială și poate include fizioterapie, terapie ocupațională și terapia vorbirii în cazul afaziilor. Cluburile pentru sechelari, internările de o zi, asistenții sociali, surorile de ocrotire, ajutorul voluntar, psihoterapeuții au rolul lor în perioadele de convalescență. Unii bolnavi au nevoie de sfaturi în legătură cu viața profesională, de familie, sexuală și ele trebuie date de profesioniști competenți. Pentru prevenția secundară, factorii de risc vascular trebuie minimalizați în același mod ca la pacienții cu atacuri ischemice tranzitorii. Tot pentru prevenția secundară se va administra aspirină. Tratatamentul hipertensiunii arteriale după primul ictus va reduce în mod semnificativ riscul recidivelor dacă drogurile hipotensoare sunt folosite cu grijă și se evită hipotensiunea ortostatică.

În Marea Britanie, până la 50% dintre pacienții cu ischemii cerebrale în antecedente sunt tratați la domiciliu de medicul generalist și nu este sigur că tratamentul în spital ar conferi un beneficiu suplimentar atâta timp cât sunt condiții bune de tratament ambulator, la domiciliul pacientului. În faza acută, unitățile spitalicești speciale pot interveni eficient pentru reducerea mortalității și morbidității în ictusuri, stabilind și tratamentul de urmat pentru fiecare pacient. Este de mirare cât de multe tratamente medicamentoase au fost sugerate pentru infarctele cerebrale și cât de puține au fost controlate adecvat din punct de vedere al eficienței. Orice unitate spitalicească pentru îngrijirea bolilor vasculare cerebrale ar trebui să aibă un serviciu de diagnostic precoce cu echipamentul neuroradiologic necesar și un serviciu de îngrijire și reabilitare.

## Demența multiinfarct

Demența multiinfarct este definită ca o deteriorare a funcțiilor mentale prealabil normale datorată ischemiei sau infarctelor cerebrale. Este o cauză de demență mai rară decât boala Alzheimer. Principala diferență între aceste două tipuri de demență este că în demența multiinfarct evoluția bolii nu are un caracter liniar ci în trepte, depinzând de episoadele ischemice sau de infarctarea cerebrală, unele din ele având aspect clinic de ictus clar. La bolnavii hipertensivi, la cei cu semne sau simptome neurologice de focar, la cei cu modificări electroencefalografice lateralizate, la cei cu sufluri vasculare sau cu reduceri de flux sanguin cerebral, demența este mai probabil vasculară decât de tip Alzheimer. Deși este imposibil să se facă un diagnostic diferențial de certitudine între aceste două tipuri de demență în timpul vieții, faptul nu are o importanță deosebită, întrucât nici unul dintre aceste forme de demență nu are încă un tratament specific, eficient în practica neurologică de rutină.

Unii autori cred că boala Binswanger (encefalopatia subcorticală progresivă cronică sau leucoaraoza) este o entitate nosologică distinctă care se traduce printr-o demențiere lentă și progresivă însoțită de instabilitate la mers, evoluție punctată cu atacuri ischemice tranzitorii și episoade ictale și caracteristică vârstelor medii sau avansate. Pacientul este de obicei hipertensiv iar la examenul CT sau RMN se observă deteriorări difuze sau insulare ale substanței albe periventriculare cu sau fără dilatări ventriculare sau infarcte lacunare. În aceste cazuri trebuie făcut diagnosticul diferențial cu hidrocefalia internă normotensivă care este o suferință tratabilă.

Bolile cerebrovasculare rareori realizează un sindrom parkinsonian bine definit clinic, iar când există, acesta se încadrează în paralizii pseudobulbare.

## Hemoragia intracraniană spontană

Aproximativ 20% din ictusuri sunt datorate hemoragiei intracraniene care, de obicei, se produc din cauza rupturii unor anevrisme saculare, a rupturii unor malformații arteriovenoase sau a bolii hipertensive. Cauzele mai rare sunt trecute în tabelul 6.13. Sediul sângerării, ca rezultat al hemoragiei, se produce în spațiul subarahnoidian de la un anevrism sacular rupt sau în parenchimul cerebral (hemoragia intracerebrală primară) de la o malformație vasculară sau prin boală vasculară hipertensivă. După hemoragii intracraniene de orice cauză se poate găsi sânge atât în parenchimul cerebral cât și spațiile lichidiene.

## Hemoragia intracerebrală primară

Nu toți pacienții cu hemoragii cerebrale primare sunt hipertensivi și au afectări ale arterelor mici, perforante, ale creierului; uneori responsabile de hemoragie sunt rupturi ale unor malformații sau a unor afectări vasculare mai rare. Totuși, rupturile anevrismelor de tip Charcot-Buchard ale unor artere perforante mici par să fie responsabile pentru hemoragiile cele mai frecvente cu localizare în ganglionii bazali, în talamus, în emisferele cerebrale, în punte, în arii subcorticale. Hemoragiile din emisferele cerebrale altele decât cele din ganglionii bazali (așa-numitele hemoragii lobare) sunt probabil produse prin alte mecanisme decât cele de mai sus (tabelul 6.13). Uneori, hemoragiile cerebrale primare pot fi multiple (tabelul 6.14). Un hematoma poate produce hernieri cerebrale transtentoriale la fel ca infarctul cerebral.

## Aspectele clinice

Pe plan clinic este dificil sau chiar imposibil de a diferenția o hemoragie intracerebrală primară de un infarct cerebral, cât timp o cantitate substanțială de sânge nu poluează lichidul cefalorahidian fie prin sistemul ventricular fie prin spațiile subarahnoidiene, caz în care apare meningismul. Cefaleea sau coma pot apărea atât în hemoragie cât și în infarctul cerebral, astfel încât nu pot fi luate drept criterii de diferențiere diagnostică; totuși, o cefalee severă cât și o comă instalată la puțin timp după debut sunt mai caracteristice pentru hemoragie. Simptomele, semnele, investigațiile, diagnosticul diferențial și îngrijirea generală sunt similare pentru infarcturi și hemoragie cerebrală, cu câteva excepții care trebuie să fie discutate separat (a se vedea mai jos).

## Hematomul cerebelos

În această rară localizare a hemoragiei este importantă stabilirea unui diagnostic corect și rapid pentru că tratamentul neurochirurgical poate salva viața și este remarcabil de eficient pentru evitarea unor sechele neurologice grave. Pacientul se prezintă cu o cefalee occipitală apărută brusc, cu amețeli, ataxia trunchiului și scăderea nivelului de vigilență, cu ochi deviați de partea leziunii, cu pareză facială ipsilaterală și deseori cu semne de hipertensiune intracraniană datorată obstrucției căilor de drenaj lichidian. La pacientul comatos semnele de suferință cerebeloasă nu pot fi puse în evidență. Deficitele motorii hemiparetice sunt fruste, deși reflexul cutanat plantar este în extensie bilaterală. Tulburările de sensibilitate nu sunt obișnuite. Diagnosticul este confirmat prin examen CT (fig. 6.17).



Tabelul 6.13. Cauze ale hemoragiei intracraniene spontane

Hipertensiune (acută sau cronică)
Anevrisme:
– saculare
– arteromatoase
– micotice
– mixomatoase
– disecante
Malformații vasculare:
– arteriovenoase
– venoase
– cavernoase
– teleangiectazii
Angiopatia cerebrală amiloidă:
Insuficiențe hemostatice:
– hemofilia sau alte tulburări ale coagulării
– trombocitopenia
– purpura trombotică trombocitopenică
– medicația anticoagulantă
– medicația trombolitică
– medicație antiagregantă plachetară
– policitemia vera
– trombocitemia esențială
– anemia cu hematii „în seceră“
– paraproteinemiile
– coagularea intravasculară diseminată
– insuficiența renală
– insuficiența hepatică
– mușcăturile de șarpe
Boli vasculare inflamatorii (vezi tabelul 6.3)
Transformările hemoragice ale infarctelor cerebrale
Trombozele venoase intracraniene (vezi tabelul 6.9)
Sindromul Moyamoya
Endarterectomia carotidiană
Chirurgia fosei posterioare
Excesul de alcool
Tumori vasculare:
– melanomul
– astrocitomul malign
– oligodendrogliomul
– meduloblastomul
– papilomul de plex coroid
– hipernefromul
– carcinomul endometrial
– carcinomul bronhogenic
– coriocarcinomul
Abuzul de droguri
Infecțiile:
– herpes simplex
– leptospiroza
– antraxul
Mușcăturile de scorpion

Tabelul 6.14. Cauzele hemoragiilor intracerebrale multiple sau aproximativ simultane

Angiopatia cerebrală amiloidă
Metastaze (vezi tabelul 6.13)
Defectele de hemostază
Trombozele venoase intracraniene
Boli vasculare inflamatorii
Malformațiile vasculare
Hipertensiunea malignă
Infarcte hemoragice multiple
Traumatisme craniocerebrale
Abuzuri de droguri

## Angiografia

Angiografia cerebrală nu este necesară dacă hematomul a fost demonstrat prin examinare CT și pacientul este într-o stare proastă. Dacă pacientul și-a revenit din starea critică, este normotensiv, nu este prea în vârstă și nu este suferind de alte boli grave, el poate face angiografia care poate arăta cauze tratabile chirurgicale ale hemoragiei, cum ar fi o malformație arteriovenoasă sau un anevrism care a sângerat în masa creierului și nu ca de obicei în spațiul subarahnoidian. Aceste două tipuri de leziuni vasculare, dacă sunt mari, pot fi decelate și la examenul CT cu substanță de contrast (fig. 6.18). O malformație arteriovenoasă poate produce un suflu care în mod obișnuit poate fi ascultat stetoscopic la nivelul orbitei; în astfel de cazuri poate exista un istoric de epilepsie.

## Tratamentul medical

Evident, anticoagulantele sunt contraindicate. Nu este sigur dacă aspirina înrăutățește evoluția unei hemoragii cerebrale, dar ea trebuie evitată întrucât determină fără îndoială un defect hemostatic. Când evoluția este complicată de o embolie pulmonară, este neclar dacă beneficiile instituirii medicației anticoagulante depășesc riscurile. Tratamentul medical și reabilitarea sunt asemănătoare celor din infarctele cerebrale (a se vedea mai sus). Dacă pacientul supraviețuiește, recuperarea și prognosticul îndepărtat sunt deseori remarcabil de bune.

## Tratamentul chirurgical

Evacuarea hematoamelor, mai ales a celor situate superficial, este una din posibilitățile chirurgicale. Unii chirurghi operează precoce astfel de hematoame, dar nu există încă criterii obiective care să susțină o astfel de atitudine. În acest sens, o convergență de opinii o întrunește intervenția precoce la pacienții cu scăderea nivelului conștienței datorată hernierilor trans-tentoriale. Chirurgia nu este indicată la bolnavii în comă profundă și nici la cei în curs de ameliorare care au deficite neurologice mici. Evacuarea chirurgicală și/sau drenajul ventricular este tratamentul hemoragiilor cerebrale care nu arată o tendință spontană de ameliorare.

## Hemoragia subarahnoidiană spontană

La cei mai mulți pacienți se produce o ruptură de anevrism sacular intracranian; la aproximativ 5% din ei se produc sângerări din malformații arteriovenoase; la câțiva se decelează cauze mai rare de hemoragii intracraniene (tabelul 6.13). La aproximativ 15% din cazuri nu se pot decela cauze ale hemoragiei subarahnoidiene, mai ales la cei cu hemoragii mici la care și prognosticul este în mod particular bun.

Tabloul clinic este caracteristic și nu este confundat cu ictusul prin infarct cerebral sau prin hemoragie intracerebrală primară. Debutul constă în apariția bruscă a unei cefalei, de obicei, dar nu întotdeauna severă, cu sediul occipital și cu iradierii frontale sau în ceafă; alteori iradierile coboară pe rahis până în regiunea lombară sau cuprinzând și membrele inferioare. Întinderea iradierilor depinde de cât de mult coboară sângele în canalul spinal. Conștiența este deseori afectată, uneori tranzitoriu la debut;



alteori, dacă hemoragia este mare, pacientul rămâne comatos. Vărsăturile sunt aproape o regulă iar ocazional apar precoce crize de tip epileptic. Meningismul poate apărea imediat sau la câteva ore de la debut. Nu există semne neurologice de focar dacă sângerarea nu are loc și în parenchimul cerebral sau dacă un anevrism de arteră comunicantă posterioară sau de arteră carotidă internă (porțiunea distală) nu determină prin compresiune apariția unei paralizii de oculomotilitate. Pacientul este frecvent agitat, confuz, cu fotofobie; el poate fi somnolent pentru câteva zile iar durerea de cap poate persista săptămâni. Malformațiile arteriovenoase pot fi uneori diagnosticate clinic dacă ele determină sufluri. O creștere bruscă și precoce a presiunii intracraniene în hemoragia subarahnoidiană este probabil datorată hemoragiilor subhialoide care sunt deseori vizibile la examenul fundului de ochi.

Diagnosticul clinic poate fi ușor confirmat prin examinare precoce CT care aproape întotdeauna arată prezența sângelui în spațiile lichidiene (fig. 6.19) și uneori o colecție de sânge la sediul anevrismului rupt sau a malformației arteriovenoase. Dacă un examen CT nu este posibil sau furnizează un rezultat normal, atunci puncția lombară devine obligatorie, cu examinarea completă a lichidului cefalorahidian. Acesta, inițial roșu, devine xantocrom în cazul în care vechimea hemoragiei subarahnoidiene depășește 12 ore. Dacă există dificultăți de diagnostic diferențial între o hemoragie subarahnoidiană și o meningită acută examinarea lichidului cefalorahidian este obligatorie. În cazul hemoragiei subarahnoidiene, lichidul cefalorahidian și examenul CT devin normale în 2-3 săptămâni de la debut.

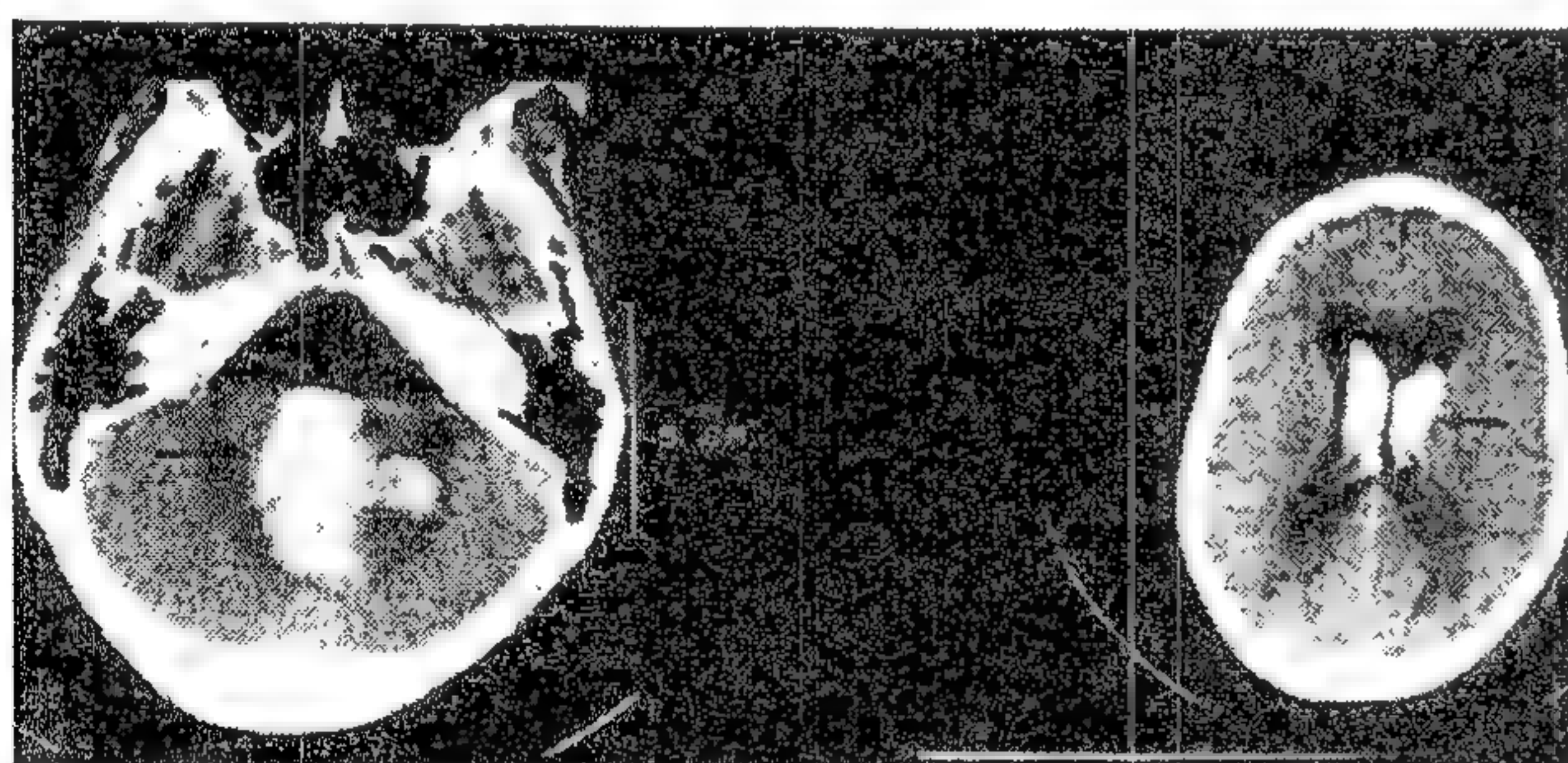


Fig. 6.17. Hematom cerebelos. În stânga examenul CT al fosei posterioare arată o hemoragie care apare ca o arie albă întinsă (săgeată). În dreapta CT trecând prin ventriculii laterali pentru a arăta hidrocefalia datorată obstrucției drenajului lichidian și poluarea ventriculilor cu sânge de la nivelul sângerării cerebeloase.

Complicațiile hemoragiei subarahnoidiene sunt similare celor ale infarctului cerebral și ale hemoragiei intracerebrale primare. În plus, organizarea de cheaguri de sânge în spațiul subarahnoidian poate determina obstrucția circulației lichidiene cu apariția hidrocefaliei acute. Aceasta poate fi asimptomatică dar uneori poate duce la deteriorarea psihică sau a nivelului de conștiență ale bolnavului în interval de zile sau săptămâni de la debutul hemoragiei când aceasta, prin ea însăși, ar trebui să evolueze satisfăcător. Hidrocefalia secundară hemoragiei subarahnoidiene poate fi ușor diagnosticată prin examinare CT și apoi tratată prin proceduri de drenaj ventricular. Uneori, tulburarea circulației lichidiene apare la intervale lungi de timp după hemoragia subarahnoidiană (chiar și ani) iar aspectul clinic este hidrocefalia internă normotensivă. Vazospasmul este discutat în continuare.

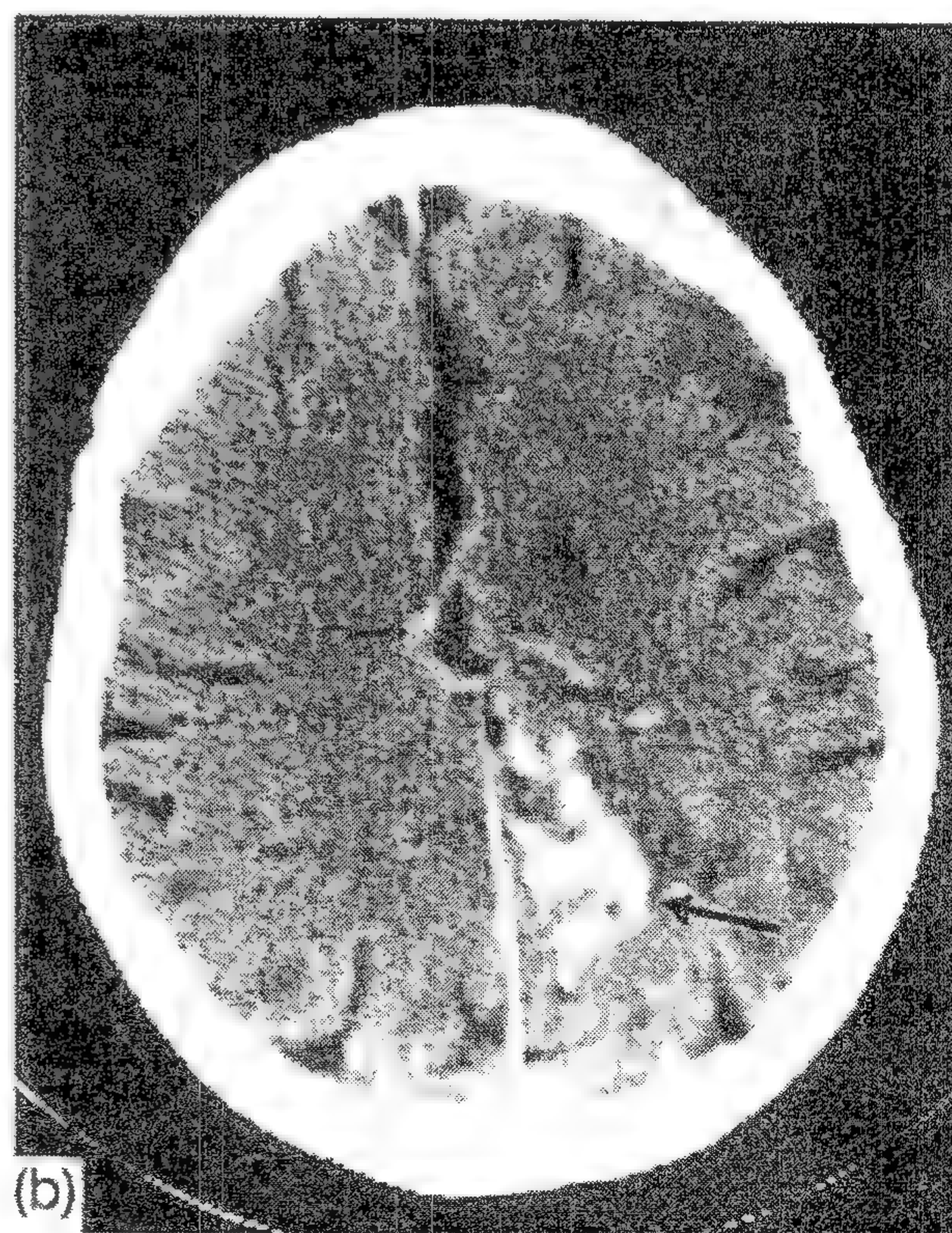
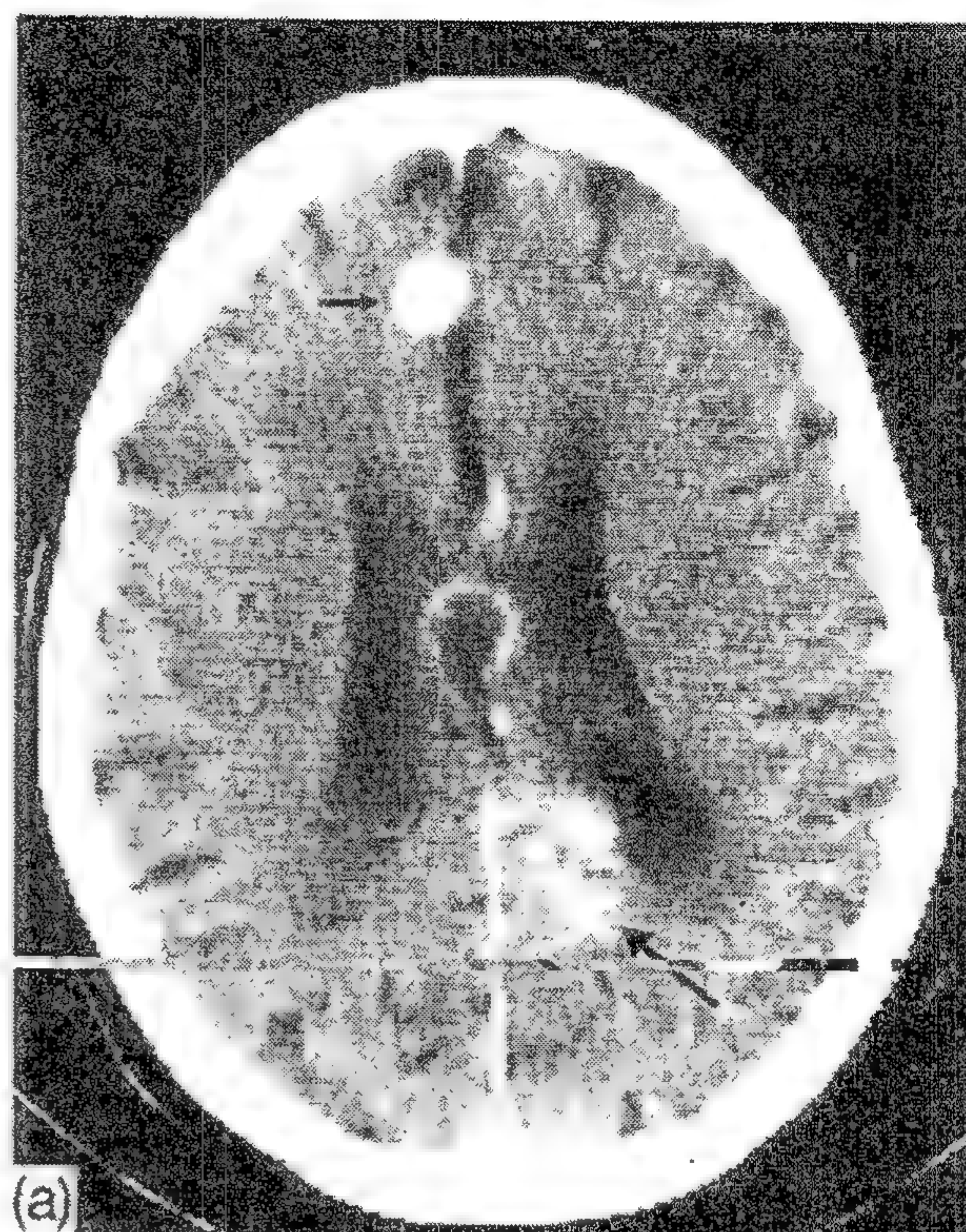


Fig. 6.18. Examen CT cu substanță de contrast pentru a arăta aspectul tipic al unei malformații arteriovenoase cerebrale mari. Vascularizația anormală în lobul occipital drept (săgeată mare) și o venă grosă de drenaj (săgeată mică) sunt scoase cu claritate în evidență.



Tabelul 6.15. Asocieri morbide ale anevrismelor saculare intracraniene

Rinichiul polichistic*
Displazia fibromusculară
Disecția arterială cervicală*
Coarctarea aortică
Malformații vasculare intracraniene*
Sindromul Marfan*
Sindromul Ehlers-Danlos*
Pseudoxantoma elasticum*
Teleangiectazia hemoragică ereditară*
Sindromul Moyamoya
Sindromul Klinefelter
Progeria

\*Pot fi familiale.

### Anevrisme saculare intracraniene

Acestea se dezvoltă pe arterele cu calibrul mediu de la baza creierului iar locurile de elecție sunt: porțiunea distală a arterei carotide interne la joncțiunea cu artera comunicantă posterioară (30%), zona arterei comunicante anterioare (40%), la bifurcația arterei cerebrale medii (25%) și pe artera bazilară (5%). Aproximativ în 25% din cazuri se găsesc anevrisme multiple. Anevrismele au dimensiuni variate, de la câțiva milimetri la mai mulți centimetri în diametru. Unele anevrisme pot fi congenitale iar altele se pot dezvolta în cursul vieții, probabil ca rezultat al aterosclerozei și hipertensiunii arteriale. La aceste anevrisme se pot asocia alte boli variate așa cum este arătat în tabelul 6.15. Rupturile anevrismale se pot produce la creșteri bruște ale presiunii sanguine apărute în timpul unor eforturi fizice excesive (ridicare de greutăți, defecație, acte sexuale). Multe anevrisme rămân asimptomatice și sunt găsite la 2 % din necropsiiile de rutină. Puține dintre ele cresc până la dimensiuni mari și se comportă ca leziuni ocupatoare de spațiu (expansive).

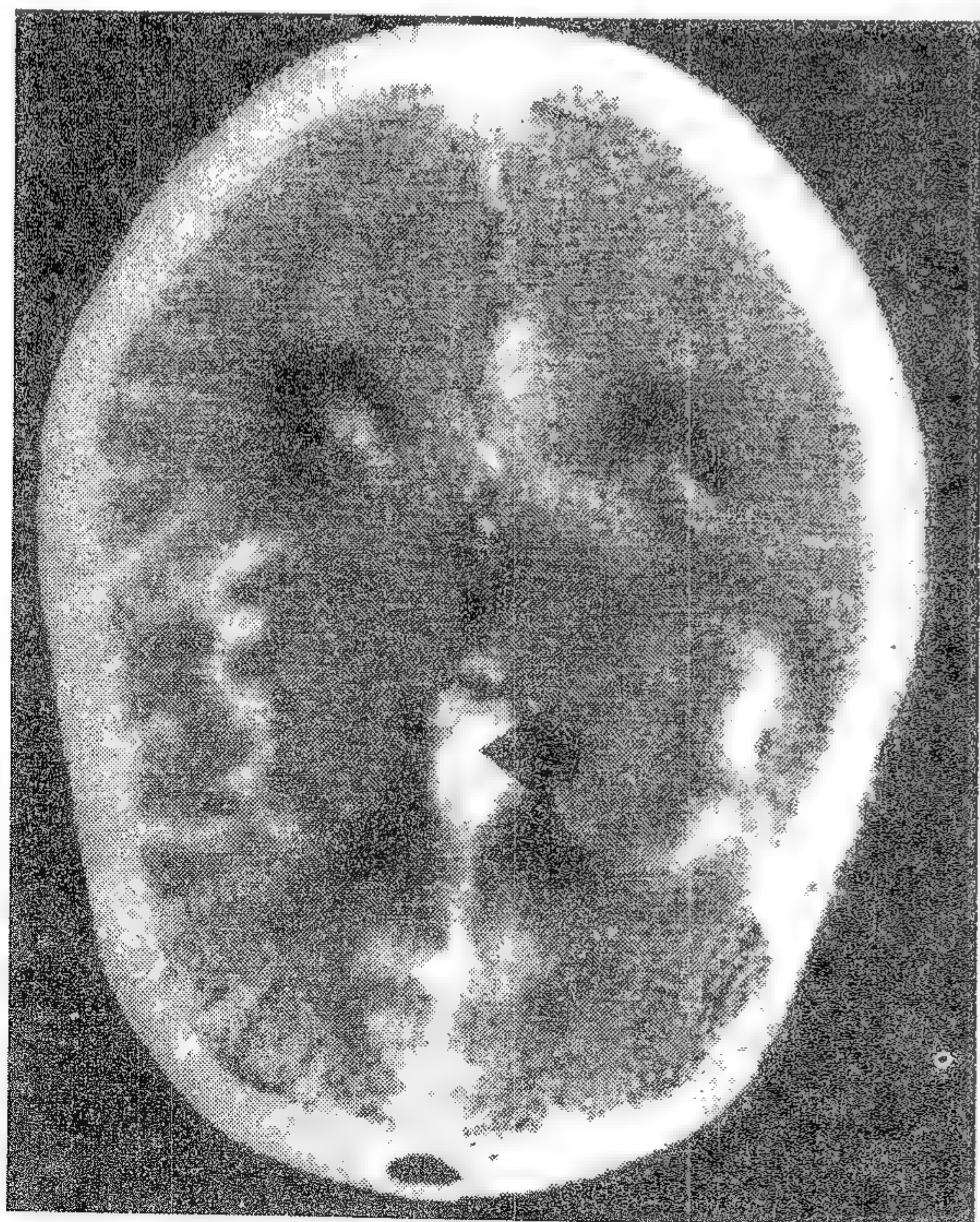


Fig. 6.19. Examen CT care arată sânge (arii albe) în spațiile subarahnoidiene și între coarnele frontale ale ventriculilor laterali (săgeată) unde s-a rupt un anevrism de arteră comunicantă anterioară.

## Malformații vasculare

### Malformații arteriovenoase

Acestea sunt anomalii vasculare congenitale care variază mult în dimensiuni: de la câțiva milimetri la mai mulți centimetri în diametru. Ele constau în ghemuri vasculare care sunt irigate de o arteră grosă și drenate de vene ale căror diametre cresc cu timpul. Malformațiile arteriovenoase se manifestă prin crize epileptice, hemoragii subarahnoidiene, hemoragii intracerebrale primare și mai rar ca leziuni expansive și prin cefalee. La copiii mici pot determina apariția semnelor de insuficiență cardiacă ("high-output"). Moartea precoce (aproximativ 10%) și riscul de resângerare este mult mai mic decât după rupturi anevrismale saculare, dar tulburările neurologice sunt mai extinse. Totuși, chiar după mai multe recurențe de sângere, pacienții pot supraviețui mulți ani cu remarcabil de puține sechele.

Există și alte malformații vasculare cerebrale dar mai puțin comune. Teleangiectaziile cuprind grupul dilatărilor vaselor capilare. Ele pot fi asociate sindromului Osler-Rendu-Weber și ocazional se pot rupe, deși această eventualitate este foarte rară. Malformațiile cavernoase (angioamele) sunt spații bine circumscrise pline de sânge. Acestea se pot asocia cu angioame situate în alte zone ale corpului și pot fi familiale. Ele sunt asociate cu epilepsia și se rup rar. Hemangioblastoamele sunt tumori de origine angioblastică care se organizează în canale și spații vasculare cu tendințe de formare de chisturi; uneori sunt multiple, sunt de obicei localizate subtentorial, deseori în cerebel, bulb sau chiar în maduvă și se comportă ca leziuni expansive. Sângerările sunt neobișnuite și pot apărea policitemii. Sunt deseori asociate cu alte anomalii: hemangioblastoamele retiniene, chisturi pancreatice și renale, hipernefroame și tumori ale glandelor suprarenale. Asociația acestor anomalii este cunoscută sub numele de sindrom von Hippel-Lindau, în multe cazuri cu transmisie autosomal dominantă. În fine, în sindromul Sturge-Weber pot apărea malformații capilare-venoase întinse care afectează o emisferă cerebrală, în mod particular regiunea parieto-occipitală a acesteia și care se asociază cu calcificări subcorticale caracteristice, cu leziuni angiomatoase de culoare roșie pe hemifața ipsilaterală și cu glaucom. Manifestarea clinică cea mai frecventă în sindromul Sturge-Weber este epilepsia.

### Tratamentul hemoragiei subarahnoidiene

Aproximativ 25% dintre pacienți mor în primele 24 ore de la debutul hemoragiei. Alți 25% mor în prima lună de boală, de obicei datorită recurenței hemoragiei sau a vazospasmului, iar 50% sunt supraviețuitori dar cu un risc de resângerare de 2% pe an. Prima săptămână este perioada celui mai mare risc de resângerare, astfel încât, dacă este posibil, intervenția neurochirurgicală de clipare anevrismală trebuie să fie cât mai precoce. Totuși, riscul neurochirurgical nu este acceptabil pentru bolnavii comatoși și pentru cei cu stare neurologică gravă. Dacă pacientul este conștient, fără deficite neurologice sau cu deficite minore, se face angiografia pe cele patru trunchiuri arteriale cerebrale importante pentru a decela cu exactitate sediul sângerării (fig. 6.20 și 6.21) apoi se practică imediat intervenția chirurgicală.

Vazospasmul și infarctarea cerebrală secundară pot apărea în proximitate sau la distanță față de anevrismul rupt și constituie factori de risc suplimentari pentru intervenția chirurgicală. Cauza vazospasmului este necunoscută, dar pare să fie legată de unii constituenți ai sângelui prezent în spațiile subarahnoidiene.

Dacă o malformație arteriovenoasă sângerează și este accesibilă din punct de vedere chirurgical, ea va putea fi probabil



îndepărtată. Numai ligatura vasului principal de alimentare cu sânge nu este eficientă pentru că, postoperator, vasele mici, neobservabile vor revasculariza malformația. Embolizarea sau radioterapia malformației au fost sugerate pentru tratament dar nu există încă o apreciere clinică adecvată pentru a permite generalizarea acestor metode.

Din punct de vedere medical, controlul hipertensiunii arteriale și tratamentul tulburărilor cardiace figurează ca prime indicații. Anagezicele și sedativele vor fi întrebuințate pentru calmarea cefaleei și a agitației bolnavilor. Medicația antifibrinolică este teoretic recomandată pentru evitarea recidivelor prin împiedicarea mecanismelor naturale de liză a cheagului, dar pronosticul general nu este îmbunătățit datorită creșterii riscului de apariție a vazospasmului. Nimodipina administrată profilactic reduce riscul de vazospasm secundar hemoragiei subarahnoidiene prin ruptură anevrismală. Repausul la pat pentru câteva săptămâni este în mod curent recomandat, dar actualmente există tendința de mobilizare a pacientului când cefaleea dispare.

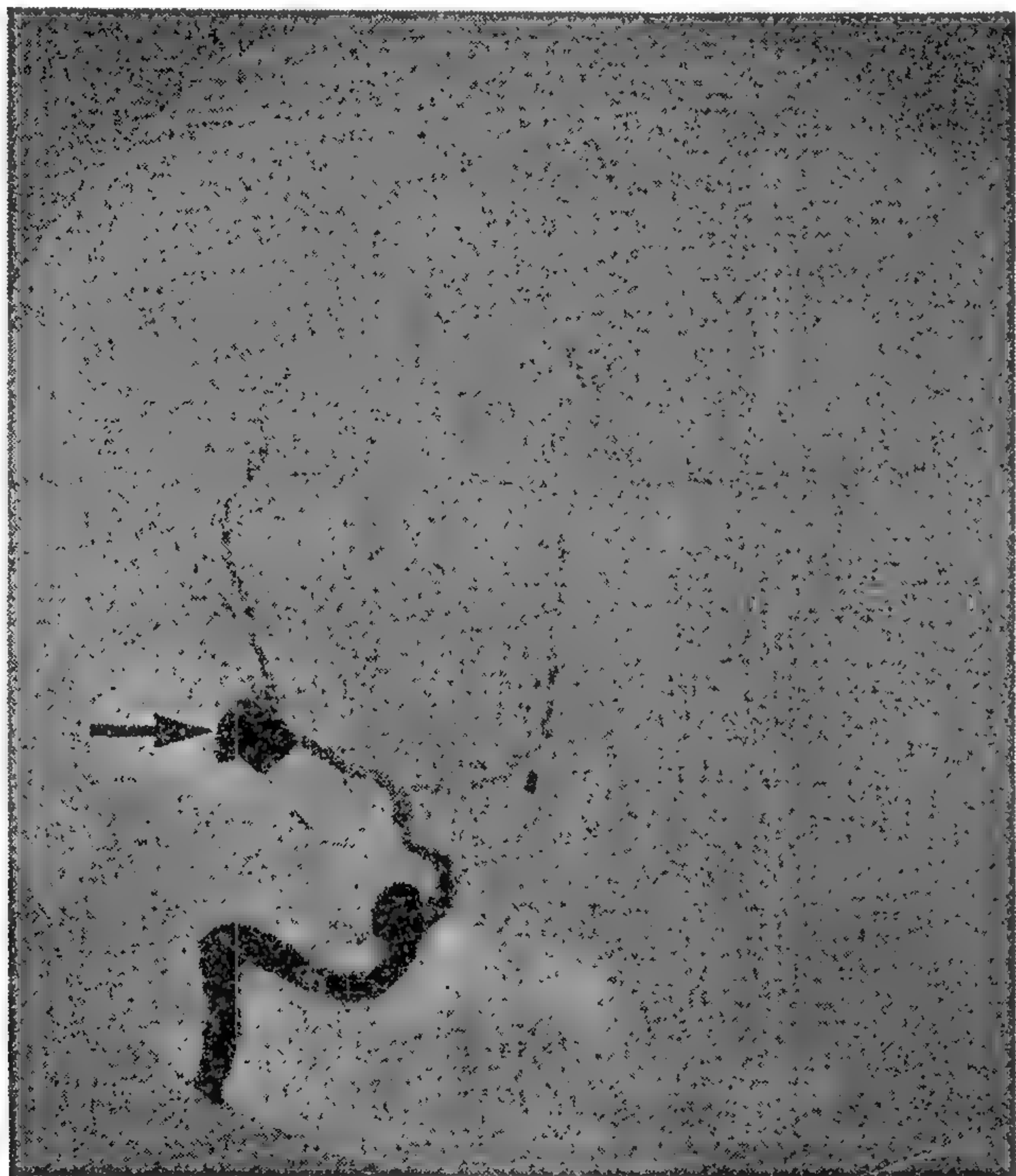


Fig. 6.20. Vedere arteroposterioară a unei angiograme carotidiene drepte care arată un anevrism al arterei cerebrale medii (săgeată).

## Prevenirea ictusului

Pentru că tratamentul medical și chirurgical al ictusurilor cerebrale (ischemice, hemoragice) se dovedesc a fi nesatisfăcătoare, trebuie depuse eforturi pentru prevenirea acestora. În acest scop există două căi de acțiune: prevenirea primară (la persoanele asimptomatice) și prevenirea secundară (la pacienții cu atacuri ischemice tranzitorii sau ictusuri în antecedente). Prevenirea primară trebuie să cuprindă controlul valorilor tensionale prin mijloace igienodietetice (exercițiu fizic, scădere ponderală, regim alimentar fără sare, reducerea consumu-

lui de alcool), reducerea sau renunțarea la fumat și reducerea prin mijloace dietetice a hipercolesterolemiei. Administrarea aspirinei ca mijloc de prevenție primară a fost sugerată, dar nu există studii adecvate ale efectelor acestei măsuri. Anticoagulantele și aspirina reduc riscul ictusului la pacienții cu fibrilație atrială. Prevenția secundară a fost deja discutată la tratamentul atacului ischemic tranzitor.

Stenozele carotidiene asimptomatice sunt frecvente la persoanele în vârstă și, deși endarterectomia poate reduce riscul ictusului, acest risc nu este destul de mare încât să justifice actul chirurgical.

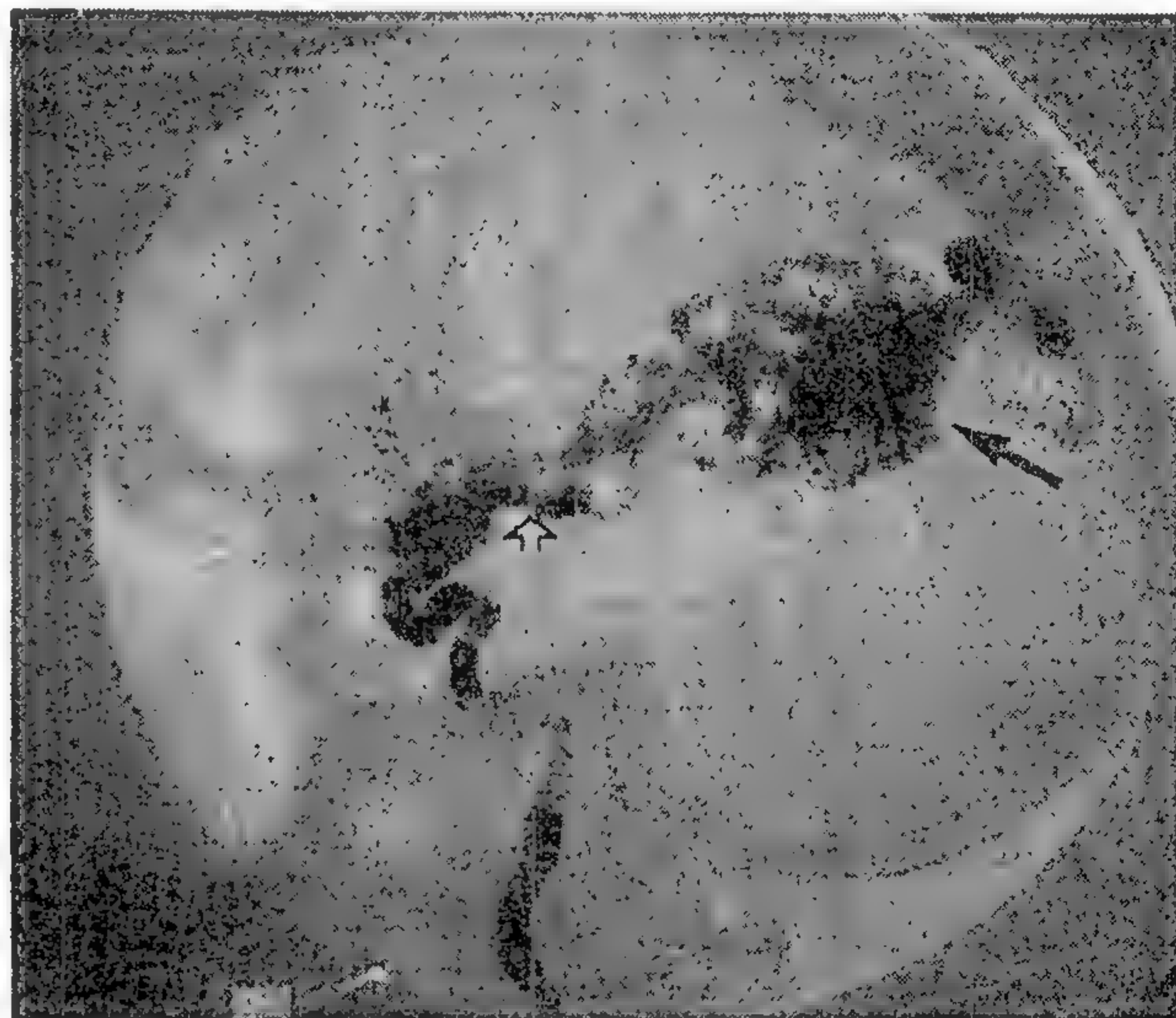


Fig. 6.21. Angiogramă carotidiană care arată o malformație (săgeată neagră) irigată de artera cerebrală medie (săgeată albă).

Stenozele și suflurile carotidiene asimptomatice sunt semne prețioase ("marker") atât pentru bolile cerebrovasculare cât și pentru bolile ischemice cardiace și ele trebuie folosite pentru aprecieri evolutive și pentru aprecieri asupra acțiunii factorilor de risc.

## Bibliografia

- Barnett, H.J.M., Mohr, J.P., Stein, B.M. and Yatsu, F.M. (1992). *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management* (2<sup>nd</sup> edn). Churchill Livingstone, New York.
- Caplan, L.R. and Stein, R.W. (1993). *Stroke: a clinical approach* (2<sup>nd</sup> edn). Butterworths, Boston.
- Ebrahim, S. (1990). *Clinical epidemiology of stroke*. Oxford University Press.
- Hankey, G. and Warlow, C.P. (1994). *Transient ischaemic attacks*. W.B. Saunders, London.
- The Management of Patients with Stroke*. (1993). A report of a working group of the National Medical Advisory Committee. Scottish Office Home and Health Department HMSO, Edinburgh.
- Vermuelen, M., Lindsey, K.W. and van Gijn, J. (1992). *Major problems in neurology: subarachnoid haemorrhage*, W.B. Saunders, London.
- Warlow, C.P. (1993). *Disorders of the cerebral circulation*. În: *Brain's diseases of the nervous system*. (10<sup>th</sup> edn) (ed. J.W. Walton), pp. 197-268. Oxford University Press.
- Warlow, C., Sandercock, P., Wardlaw, J. et.al. (1996). *The practical management of stroke*. Blackwell, Oxford.



## 7. Demența

### 7.1. Introducere

J.R. HODGES

(Traducerea: *Inimioara Cojocaru și Virgil Apostol*)

#### Definiție

Demența este definită ca un sindrom care constă în afectarea progresivă a două sau mai multe domenii de cunoaștere (memorie, limbaj, capacitate vizuo-spațială și perceptuală, gândire și calcul, personalitate) suficientă pentru a interfera cu munca, funcția socială sau cu relațiile personale, în absența delirului sau a afecțiunilor psihiatrice "neorganice" (de exemplu depresia, schizofrenia).

Definiția diferă de aceea folosită anterior în care termenul "afectare globală a funcției intelectuale" a fost eliminat și înlocuit cu o descriere îmbunătățită a deficitelor cognitive. Această modificare a permis ca afecțiunile care determină demența să fie diagnosticate cu o mai mare acuratețe și mai precoce. Deși pierderea globală sau difuză a funcțiilor cerebrale superioare este ultimul stadiu evolutiv al pacienților cu afecțiuni care determină demența, marea majoritate a cazurilor debutează cu deficite mult mai limitate. Afectarea a două sau a mai multor domenii cognitive în demență exclude pacienții cu deficite cognitive izolate ca afazia sau amnezia (de exemplu sindromul Korsakoff), dar permite ca diagnosticul de demență să fie stabilit înainte ca pacientul să ajungă la stadiul de deteriorare mentală generalizată, masivă. Diagnosticul diferențial al demenței cu delirul, precum și modelele deficitelor asociate cu diversele tipuri ale demenței vor fi discutate în continuare.

#### Epidemiologia și cauzele demenței

Demența este predominant o afecțiune a vârstnicilor. Prevalența reală și incidența nu au fost stabilite cu certitudine întrucât au fost făcute puține studii populaționale cuprinzătoare, dar, ca cifră aproximativă, 5 până la 8% din totalul populației de peste 65 de ani suferă de un grad de demență. Această cifră maschează, totuși, o creștere dramatică o dată cu vârsta; prevalența se dublează la fiecare 5 ani, ajungând la peste 20% la 80 ani. S-a estimat că există aproximativ 1 milion de bolnavi în Anglia și peste 4 milioane în S.U.A., o treime dintre aceștia fiind sever afectați de boală. Femeile sunt mai des afectate decât bărbații, chiar dacă s-a aplicat corecția de longevitate a acestora.

Numeroase afecțiuni neurologice pot fi cauza demenței, după cum este prezentat în tabelul 7.1; cele mai multe sunt, însă, rare. Multe din entitățile enumerate, ca scleroza multiplă, lupusul eritematos sistemic și afecțiunile metabolice ereditare determină demență, dar invariabil în contextul altor simptome sau semne neurologice. Boala Alzheimer este cea mai frecventă cauză a demenței: majoritatea studiilor epidemiologice găsesc că 50–70% din cazuri se datorează bolii Alzheimer. Studii recente indică, că

alte două situații degenerative primare care au fost anterior incluse în cadrul bolii Alzheimer, respectiv boala cu corpi Lewy corticali difuzi și atrofia lobară focală (boala Pick), par a fi relativ frecvente, evaluate ca reprezentând până la 25% din cazurile diagnosticate anterior ca boală Alzheimer. Demența vasculară rămâne a doua cauză după boala Alzheimer evaluată la 20–30% din cazuri, deși prevalența ei pare a fi în scădere. Termenul de demență vasculară cuprinde un număr de boli diferite, cea mai frecventă fiind demența multiinfarct secundară aterosclerozei arterelor extra- și intracraniene. Dintre afecțiunile ereditare care se pot manifesta cu demență, boala Huntington este cea mai frecventă. Din nefericire, demențele curabile sunt încă foarte puține, 10–20% în seriile spitalizate, dar o proporție mult mai mică la cazurile nespitalizate.

#### Modelele afectării cognitive: demența corticală comparativ cu demența subcorticală

O împărțire a demențelor, propusă recent, care și-a demonstrat utilitatea teoretică și practică, este în acele afecțiuni care interesează primar cortexul cerebral și acelea care prezintă impact major anatomopatologic asupra structurilor subcorticale (adică ganglionii bazali, talamusul și substanța albă subcorticală). Această clasificare clarifică două aspecte. Primul: bolile care afectează diverse structuri cerebrale se pot manifesta prin disfuncții cognitive; al doilea: modelul deficitelor cognitive observate la pacienții cu diferite tipuri de demență poate fi diferit. Motivul pentru afectarea intelectuală în bolile corticale este evident întrucât cortexul cerebral este asociat cu funcțiile cerebrale superioare. Rolul important al structurilor subcorticale a fost evidențiat mult mai recent. Cortexul, în special aria prefrontală, este interconectat cu nucleii subcorticali și, de aceea, bolile care afectează nucleii subcorticali pot avea influență asupra modificărilor funcționale ale cortexului de altfel normal. Tabelul 7.2 arată diferențele majore între demențele corticale și cele subcorticale.

#### Demențele corticale

Boala Alzheimer este prototipul demenței corticale în care tulburările de memorie, limbaj, praxie și abilități vizuo-spațiale și perceptuale predomină. Afectarea importantă a memoriei este întotdeauna caracteristica cea mai precoce; acest deficit mnezic rezultă din incapacitatea de a înregistra (încoda) elemente noi și, în mai mică măsură, de a-și aminti (decoda) noțiunile vechi. În domeniul limbajului, afazia apare relativ devreme în cursul bolii; componența semantică a limbajului (înțelegerea cuvintelor) este afectată selectiv, determinând dificultăți în găsirea cuvintelor în conversația spontană, în denumirea obiectelor la testele obișnuite, existând dificultăți în înțelegerea semnificației cuvintelor mai puțin comune și o marcată reducere a răspunsurilor obținute la testele din categoria fluenței (denumite și asociere controlată de cuvinte în care pacientului i se cere să dea într-un



minut cât mai multe exemple dintr-o categorie dată, ca, de exemplu, animale sau plante). Deficitele vizuo-spațiale, evidențiate prin teste constructive, și deficitele perceptuale care determină agnozie vizuală sunt, de asemenea, frecvente. Deficitul de atenție și încetinirea generală a proceselor cognitive care caracterizează demențele subcorticale nu sunt observate în fazele inițiale ale evoluției bolii. De asemenea, personalitatea și conduita socială sunt bine conservate în stadiile inițiale.

Boala Creutzfeldt-Jakob este o altă formă de afectare corticală care determină o demență progresivă rapidă, provocând frecvent decesul la câteva luni de la debut. Deficitele cognitive ale acestei entități nu au fost bine stabilite, dar afectarea severă a memoriei și afazia sunt, de obicei, observate iar unii pacienți prezintă cecitate corticală. Miocloniile sunt prezente la 80% din cazuri.

**Tabelul 7.1. Cauzele demenței**

<b>Afecțiunile degenerative primare</b> Boala Alzheimer Boala Pick (atrofie focală lobară) Boala Huntington Boala Parkinson Boala cu corpi Lewy corticali difuzi Paralizia supranucleară progresivă (sindromul Steel-Richardson-Olszewski) Degenerarea striatonigrală Degenerarea corticobazală Degenerarea olivopontocerebeloasă Epilepsiile progresive mioclonice		<b>Alte afecțiuni înlocuitoare de spațiu nonneoplazice</b> Hematomul subdural cronic Hidrocefalia normotensivă Intoxicații cronice Demența alcoolică Intoxicații cu metale grele: Pb, Hg, Mn Intoxicația cu CO Intoxicații cu medicamente: litiu, anticolinergice, barbiturice, digitală, neuroleptice, cimetidină, propanolol Afecțiuni metabolice dobândite și stări deficitare Anoxia cerebrală Insuficiența renală cronică Encefalopatia portosistemică Hipotiroidismul Boala Cushing Boala Addison Panhipopituitarismul Hipoglicemia (cronică sau recurentă) Hipoparatiroidismul Deficiența vitaminică B <sub>12</sub> , B <sub>1</sub> , de acid folic Afecțiuni metabolice ereditare care pot prezenta demențe la vârsta tânără-medie Boala Wilson Porfirie Leucodistrofiile: adrenoleucodistrofiile, leucodistrofia metacromatică, leucodistrofia cu celule globoide Gangliozidozele Boala Nieman-Pick Xantomatoza cerebrotendinoasă Lipofuscinoza ceroidă neuronală cu debut la vârsta adultă (boala Kufs) Citopatiile mitocondriale Encefalopatia necrozantă subacută (boala Leigh)	
<b>Afecțiuni vasculare</b> Demența multiinfarct secundară bolii aterosclerotice a vaselor extracraniene sau emboliilor cardiace Encefalopatia hipertensivă Boala Binswanger (encefalopatia arteriosclerotică subcorticală) Vasculite: lupus eritematos sistemic, poliarterită nodoasă, boala Behçet, arterita cu celule gigante, arteritele izolate ale sistemului nervos central Angiopatia amiloidă (congofilă) cerebrală primară		<b>Diverse</b> Scleroza multiplă Sarcoidoza Talastemia (boala cu celule "în seceră") Macroglobulinemia Traumatismele craniocerebrale repetate, demența pugilistică	
<b>Infecții</b> Complexul demență-SIDA Leucoencefalopatia multifocală progresivă Toxoplasmoza cerebrală Meningita criptococică Boala Creutzfeldt-Jakob și alte afecțiuni prionice Sifilisul Panencefalita sclerozantă subacută și panencefalita rubeolică progresivă Boala Whipple		Asociate cu imunocompromitere	
<b>Cauze neoplazice</b> Tumori cerebrale primare: gliome frontale care afectează corpul calos (gliom "în fluture") tumori ale corpului calos posterior sau ale liniei mediane (talamice, pineale, ventriculul III), limfom cerebral etc. Tumori extracerebrale: meningioame frontale, tumori ale fosei posterioare (neurinom de acustic) care determină hidrocefalie Metastaze cerebrale multiple Meningita malignă Encefalita nemetastatică (limbică)			

**Tabelul 7.2. Diagnosticul diferențial al demenței corticale și subcorticale**

Caracteristica	Demența corticală	Demența subcorticală
Rapiditatea proceselor cognitive	Normală	Încetinită (bradifrenie)
Capacități "executive" frontale *	Păstrate în stadiile precoce	Afectate disproporționat de la debut
Memorie	Amnezie severă	Afectare moderată
	Evocare și recunoaștere afectate	Recunoaștere mai bună
Limbaaj	Elemente afazice	Normal cu excepția dizartriei și laconismului
Capacități vizuo-spațiale și perceptuale	Afectate	Afectate
Personalitate	Neafectată până târziu	Tipic apatie și inerție
Dispoziție	De obicei normală	Depresie frecvent observată

\* Planificare, rezolvarea problemelor, inițiativa etc.



## Demențele subcorticale

În demențele subcorticale, ca cele din boala Huntington sau paralizia supranucleară progresivă (sindromul Steele-Richardson-Olszewski), predomină afectarea atenției și a funcției frontale „executoare” (planificarea, rezolvarea problemelor, inițiativa). Pacienții sunt bradipsihici (sau bradifrenici), modificările dispoziției, personalității și conduitei sociale sunt frecvente, determinând apariția unei stări de indiferență, de apatie. Limbajul spontan este redus și răspunsurile la întrebări sunt lente și laconice. Memoria este afectată moderat datorită atenției reduse, cu înregistrarea săracă a unui material nou, dar amnezia severă care caracterizează boala Alzheimer nu este observată în stadiile inițiale. Elementele specifice ale disfuncțiilor corticale focale ca afazia, apraxia și agnozia lipsesc de obicei, dar deficitul vizuo-spațial sunt frecvent întâlnite.

Termenul de demență subcorticală a fost de curând aplicat unor categorii de afecțiuni ale ganglionilor bazali și ale substanței albe (tabelul 7.3). Dintre acestea, majoritatea cercetătorilor s-au concentrat asupra afecțiunilor degenerative ale ganglionilor bazali, dar studii recente relevă că demența asociată cu infecția primară cu HIV a sistemului nervos central prezintă modelul de demență subcorticală. Complicațiile neuropsihice ale sclerozei multiple sunt mai frecvente decât s-a presupus anterior și se aseamănă cu prototipul afectării subcorticale.

Atrofia lobară focală (boala Pick) reprezintă o problemă pentru această clasificare, în special când sunt afectați selectiv lobii frontali. În această variantă, denumită frecvent demență de tip frontal, există o atrofiă progresivă și marcată a cortexului frontal, deși caracteristicile clinice și neuropsihologice asociate clasic cu demența corticală lipsesc; în schimb, pacienții prezintă modificări insidioase ale personalității, comportamentului și ale atitudinii sociale; testele cognitive indică deficite ale funcțiilor frontale „executive”. În cadrul dicotomiei cortico-subcorticale, aceste caracteristici ar aparține demenței subcorticale. Această aparentă contradicție poate fi rezolvată dacă se amintește că demențele subcorticale acționează prin dezactivarea cortexului frontal. Prin urmare, există argumente că leziunile anatomopatologice subcorticale și frontale pot coexista cu simptome clinice similare: într-adevăr, unii autori au folosit termenul de demență frontostriată pentru a le cuprinde pe amândouă.

## Demențele mixte cortico-subcorticale

S-a specificat că nu toate afecțiunile manifestate prin demență se încadrează net în dicotomia cortico-subcorticală. În demența multiinfarct, de exemplu, leziunile lacunare care sunt responsabile pentru tulburările cognitive afectează preferențial ganglionii bazali, talamusul și substanța albă adiacentă, determinând un sindrom subcortical. Totuși, accidentul vascular la nivelul unui vas mare poate coexista frecvent, determinând simptome caracteristice corticale (afazie, apraxie etc).

Recunoașterea recentă a entității bolii cu corpi Lewy corticali difuză ilustrează, de asemenea, această idee. Corpii Lewy sunt elemente anatomopatologice caracteristice bolii Parkinson dar în boala Parkinson ei apar limitați topografic la substanța neagră. În boala cu corpi Lewy corticali difuzi aceleași incluzii intraneuronale sunt observate abundent la nivelul structurilor corticale și subcorticale. Corelatele comportamentale sunt legate de patologia cortico-subcorticală; deficitul de atenție și cele „executive” frontale sunt predominante dar există afectare importantă vizuoperceptuală și mnezică. Halucinațiile vizuale și

fluctuațiile performanței cognitive caracterizează, de asemenea, această afecțiune.

**Tabelul 7.3. Cauzele principale ale demenței subcorticale**

Degenerative
Paralizia supranucleară progresivă
Boala Huntington
Boala Parkinson
Degenerescența striatonigrală
Degenerescența olivopontocerebeloasă
Afecțiuni vasculare
Demența multiinfarct (lacunarism cerebral)*
Boala Binswanger
Metabolice
Boala Wilson
Afecțiuni demielizante
Scleroza multiplă
Leucodistrofiile
Complexul demență SIDA
Diverse
Hidrocefalia normotensivă.

\*Adesea coexistă caracteristici corticale

## Diagnostic diferențial

### Pseudodemența

Acest termen a fost folosit pentru a descrie două afecțiuni distincte – pseudodemența depresivă și pseudodemența isterică. Dintre acestea, prima este mai frecventă și reprezintă cea mai importantă cauză tratabilă a tulburărilor de memorie. Pseudodemența depresivă este aproape invariabil o afecțiune a persoanelor vârstnice. Pacientul prezintă tulburări de memorie și concentrare, dar, de obicei, neagă simptomele nete de depresie. Elementele esențiale ale diagnosticului sunt caracteristicile biologice ale depresiei, în mod special somn dereglat și absența dispoziției pentru orice activitate, energie redusă, gânduri pesimiste, meditative și scăderea interesului pentru muncă și hobby-uri. Debutul este de obicei acut sau subacut în săptămâni sau luni. Antecedentele personale sau heredocolaterale de boală afectivă pot fi un element diagnostic important. În ceea ce privește testările cognitive, atenția este afectată iar performanța la testele pentru memorie și pentru funcția executivă frontală sunt reduse și frecvent neconsistente. Bagajul lingvistic poate fi conservat și nu se observă erorile de tipul parafaziei. Răspunsurile sunt frecvent de tipul „nu știu”. Chiar și după testarea neuropsihologică detaliată, poate fi imposibil de a diferenția demența adevărată de pseudodemența depresivă; ca regulă generală, dacă unul din simptomele sau semnele de depresie menționate anterior sunt prezente, trebuie cerută și părerea psihiatrului.

Pacienții cu pseudodemență isterică vin la medic prezentând un debut relativ brusc al tulburărilor de memorie și/sau intelectuale. Majoritatea sunt indiferenți. Spre deosebire de afecțiunile organice amnestice, pierderea memoriei este mai severă pentru evenimentele personale importante și pentru cele din tinerețe. De obicei există un factor identificabil precipitant (supărări, probleme maritale, financiare sau ofense recente), precum și anamneză psihiatrică. Pacienții pot prezenta caracteristici ale așa-numitului „sindrom Ganser”, simptomul central constând în răspunsuri aproximative, bizare. De exemplu, dacă sunt întrebați „Câte picioare are o vacă”, ei răspund trei sau cinci. Ca și în alte stări de conversie isterică, poate exista o



afecțiune organică de bază, care a fost mult exagerată pe plan conștient sau subconștient.

Tabelul 7.4. Diagnosticul diferențial al delirului și demenței

Caracteristica	Delirul	Demența
Debutul Evoluția	Acut sau subacut Fluctuantă cu perioade de luciditate, frecvent agravată nocturn	Insidios și cronic Stabilă pe parcursul zilei
Durată Conștiența (răspunsul la ambient) Atenția	Ore sau săptămâni Neclară  Afectată cu marcată distragere	Luni sau ani Limpede  Relativ normală
Orientarea	Aproape întotdeauna afectată temporal; tendință de a încurca locul și persoana	Afectată în stadiile tardive
Memoria Gândirea	Afectată Dezorganizată, eronată	Afectată Sărăcită
Percepția	Iluziile și halucinațiile sunt frecvente, de obicei vizuale	Tulburări absente în stadiile precoce, frecvente mai târziu
Limbajul	Incoerent, ezitant, rar sau rapid	Frecvent tulburări afazice
Ciclul somn-veghe	Întotdeauna perturbat	De obicei normal

Delirul (starea confuzională acută)

Acest sindrom clinic este caracterizat prin debutul acut al unor importante tulburări de atenție, modificări liminare ale conștienței, tulburări ale percepției, gândirii, memoriei, activității psihomotorii, ale ciclului somn-veghe și o marcată tendință spre modificări ale performanței cognitive și ale comportamentului. Caracteristicile demenței și delirului sunt prezentate comparativ în tabelul 7.4. Afectarea atenției este cea mai importantă tulburare: pacienții sunt incapabili să fie atenți la stimuli externi, sunt ușor de distrași și pierd repede firul conversației. Dezorientarea temporală severă este invariabilă. Capacitatea de gândire este afectată sever și confuziile sunt frecvente. Iluziile și halucinațiile sunt o caracteristică frecventă, în special în domeniul vizual. Pacienții sunt neliniștiți, irascibili și hipervigilenți. Alternativ, ei pot fi exagerat somnolenți, dar cei mai mulți oscilează între aceste extreme, cu tendința de a fi mai treji și mai neliniștiți noaptea. Delirul apare mai frecvent la bătrâni. Cei cu debut de demnță sunt în mod special vulnerabili. Cauzele potențiale sunt multe și includ intoxicația medicamentoasă sau cu substanțe toxice, sevrul de droguri sau alcool, infecțiile atât intra- cât și extracraniene, traumatismele craniocerebrale, epilepsia (stări postictale sau status neconvulsivant), hipertensiunea intracraniană, hemoragia intracraniană, hemoragia subarahnoidiană și leziunile cerebrale focale, în special dacă este implicată emisfera cerebrală dreaptă. Prognosticul depinde net de etiologie, dar dacă cauza principală este vindecată, atunci se poate conta pe revenirea la performanțele anterioare.

Afectări izolate ale funcției cerebrale superioare

Bolnavii cu deficite cognitive de cauză focală pot fi diagnosticați din greșeală ca demenți. Aceasta se întâmplă mai frecvent la cei cu afazie fluentă de tip Wernicke, care adeseori nu prezintă alte semne și care în mod eronat sunt considerați confuzi. Orice grad semnificativ al tulburărilor de limbaj împiedică testarea verbală a memoriei și este necesară examinarea neuropsihologică specifică pentru a evalua inteligența neverbală și memoria.

Ocazional, pacienții cu agnozie vizuală, secundară leziunilor cerebrale posterioare, pot fi diagnosticați greșit, ca și pacienții cu sindrom amnestic în care memoria este afectată sever, dar la care alte aspecte ale funcției cognitive sunt relativ neafectate (cauzele includ sindromul alcoolic Korsakoff, lezarea diencefalului prin infarct talamic paramedian bilateral sau tumori ale ventriculului al treilea, lezarea lobului temporal medial prin encefalită cu virusul herpes simplex, rezecții chirurgicale, traumatisme cerebrale, anoxie cerebrală sau accidente vasculare în teritoriul arterei cerebrale posterioare).

Evaluarea suspiciunii de demență

La evaluarea pacienților cu suspiciune de demență se ridică două întrebări. În primul rând, pacientul îndeplinește criteriile pentru diagnosticul demenței și pot fi excluse cu certitudine alte cauze potențiale (discutate mai sus) ale afectării cognitive? În al doilea rând, dacă răspunsul este pozitiv, care este cauza cea mai probabilă a demenței? La prima întrebare se poate răspunde pe baza examinărilor clinice elementare, respectiv anamneza și testele cognitive esențiale. A doua necesită o examinare neurologică atentă și investigații suplimentare, care pot fi de la cele mai simple la cele mai complexe. Dacă boala Alzheimer este responsabilă pentru majoritatea cazurilor de demență, unul din scopurile fundamentale este de a se decela dacă există vreun simptom sau semn care nu sunt tipice pentru boala Alzheimer. Unele dintre cele mai obișnuite caracteristici clinice care pot orienta asupra posibilităților diagnostice non-Alzheimer sunt prezentate în tabelul 7.5.

Anamneza

Anamneza este elementul de bază al evaluării stării bolnavului. La fel de importantă ca anamneza obținută de la pacient este și anamneza de la aparținători sau de la alte persoane din anturaj. Aceasta trebuie obținută uneori în absența pacientului; mulți pacienți cu demență sunt inconștienți de suferința lor sau cel puțin de dimensiunea acesteia și vor protesta la detaliile prezentate despre boala lor și, mai important, cel care oferă datele poate să fie în situația de a da detalii uneori supărătoare pentru bolnav. Trebuie stabilite primele simptome observate (de exemplu tulburările de memorie, modificările personalității) precum și evoluția bolii. Modelul și rata declinului psihic (insidios, treptat, rapid, progresiv etc.) sunt importante. La toate cazurile, aspectul narativ trebuie completat cu întrebări desemnate să testeze domenii specifice ale funcției cognitive. Mai jos este redată o listă în acest sens. Informațiile asupra oricărui simptom sugestiv pentru deficite neurologice focale sau hipertensiune intracraniană sunt foarte importante fie că vin din partea pacientului fie că vin din partea aparținătorului. În această privință este de remarcat că pacienții pot fi frecvent indiferenți chiar și la mișcări involuntare destul de evidente. Trebuie notat în mod special orice simptom sugestiv privind antecedentele cerebrovasculare (atacuri ischemice tranzitorii sau accidente vasculare constituite) și factori de risc pentru boala tromboembolică. Consumul de alcool, măsurat în unități /săptămână, fumatul, medicația, trebuie notate amănunțit. La pacienții mai tineri, mai ales la cei expuși, posibilitatea imunocompromiterii prin SIDA trebuie luată în seamă și efectuată o anchetă adecvată asupra posibilei infecții. La toți pacienții, starea de sănătate sau cauza și vârsta decesului rudelor de gradul întâi trebuie înregistrate și trebuie efectuată o anchetă asupra anamnezei familiale privind afecțiunile neurologice sau psihiatrice.



Tabelul 7.5. Caracteristicile clinice care sugerează alte diagnostice decât boala Alzheimer

Vârsta tânără <65 ani  Progresie rapidă (săptămâni sau luni) Modificări ale personalității survenite precoce Incontinența sfincteriană cu debut precoce Afecțiuni cardiace, antecedente de AIT sau accident vascular constituit Simptome sugestive pentru HIC Performanță fluctuantă Imunodeficiență Afecțiuni sistemice Antecedente familiale de demență cu mișcări involuntare Anosmie Tulburări de motilitate oculară Semne oculare Mioclonus Tulburări de mers	Boala Huntigton, infecții (de exemplu SIDA, PESS), boli metabolice ereditare (de exemplu boala Wilson), vasculite, neoplazii Neoplazii, infecții, boala Creutzfeldt-Jakob Boala Pick, demențe subcorticale, tumori frontale Tumori, hidrocefalie normotensivă Afecțiuni vasculare cerebrale (demență multiinfarct) Tumori, hematom subdural Hematom subdural, demență vasculară Infecții (de exemplu LMP, toxoplasmoză), limfom intracerebral primar Boli metabolice, neoplazii, infecții, vasculite Boala Huntigton, boli metabolice ereditare Meningiom frontal Paralizie supranucleară progresivă, scleroza multiplă, citopatii mitocondriale Sifilis, boala Wilson, HIC Boala Creutzfeldt-Jakob, PESS, stări postanoxice, epilepsii mioclonice Hidrocefalie normotensivă, tumori, paralizie supranucleară progresivă, boala Huntigton
---	---

Prescurtări: SIDA - sindromul de imunodeficiență dobândită; PESS - panencefalită sclerozantă subacută; HIC - hipertensiune intracraniană; LMP - leucoencefalopatie multifocală progresivă; AIT - atac ischemic tranzitor

### Funcții cognitive: domenii sugestive pentru anamneză

#### Memorie:

- anterogradă: redarea unei informații noi în viață de toate zilele (de exemplu mesaje, întâlniri, vești familiale etc.) repetiția;
- retrogradă: trecutul propriu și evenimente publice.

#### Limbaj:

- redare: găsirea cuvintelor, gramatică, greșeli ale cuvintelor (parafazie);

#### – înțelegere;

- capacitatea de a citi și de a scrie.

#### Capacități numerice:

- manipularea banilor, efectuarea cumpărăturilor, operarea notelor de plată.

#### Capacități vizuo-spațiale și perceptuale:

- îmbrăcarea;
- orientarea spațială și găsirea drumului;
- recunoașterea obiectelor, a culorilor și a persoanelor.

#### Gândirea și rezolvarea problemelor

#### Personalitatea și conduita.

#### Simptomele depresiei.

#### Iluzii și halucinații.

### Examinare

Toți pacienții care au demență necesită o examinare neurologică completă. Unele posibile criterii diagnostice sunt date în tabelul 7.5. Evaluarea cognitivă este, de asemenea, obligatorie și trebuie să includă teste de orientare, concentrare/atenție, judecată, memorie, limbaj, capacități numerice, praxie și abilitate vizuo-spațială. Această testare calitativă a cunoașterii trebuie să fie suplimentată printr-un scor cantitativ. Dintre multiplele instrumente concise de testare, „Mini-Mental State Examination”<sup>(\*)</sup> (tabelul 7.6) este cel mai frecvent standardizat și validat. Un scor de 24 din 30 a fost sugerat inițial ca limită inferioară a normalului, dar s-a arătat că scorul la acest test simplu poate fi

influențat de vârstă și de nivelul educațional. Astfel, un tânăr cu nivel educațional universitar ar putea avea performanța perfectă, în timp ce o persoană adultă normală care a părăsit școală la 14 ani poate prezenta un scor de maximum 22 sau 23. Cu aceste observații, „Mini-Mental State Examination” se dovedește a fi un bun instrument de „screening” și este util pentru aprecierea și monitorizarea severității demenței. Totuși, pacienții cu boala Alzheimer în stadiu precoce pot prezenta un scor normal la acest test. Mai mult, acesta ca și alte teste similare sunt foarte insensibile la disfuncția lobului frontal și la deficitul observat la pacienții cu sindroame demențiale subcorticale (a se vedea mai sus). În aceste cazuri și în altele în care există îndoieli asupra diagnosticului, este esențial să se efectueze o testare neuropsihologică aprofundată.

### Investigații

Minimumul de investigații pentru un pacient nou diagnosticat cu demență este redat în tabelul 7.7. Indicația principală pentru a efectua CT este excluderea hidrocefaliei și a tumorilor benigne. Dacă posibilitățile sunt limitate, CT trebuie rezervată pentru cazurile cu elemente atipice. Extinderea investigațiilor va depinde de vârsta pacientului, de prezența caracteristicilor distincte în anamneză și la examenul clinic și de rezultatele investigațiilor preliminare. Examinarea LCR este recomandată la pacienții tineri și la aceia la care există incertitudinea diagnosticului. EEG este utilă la cazurile suspectate de boală Creutzfeldt-Jakob. Explorarea imagistică funcțională cerebrală cu PET sau SPECT poate fi utilă la cazurile dificile; în boala Alzheimer, modificările caracteristice temporale și parietale bilaterale sunt prezente, contrastând cu hipoperfuzia focală frontală sau temporală observată în atrofiile lobare (boala Pick) – deficitul de perfuzie în bolile degenerative sunt secundare reducerii metabolismului la nivelul regiunilor cerebrale afectate; demența vasculară este asociată cu deficit de perfuzie care corespunde teritoriilor vasculare. Biopsia cerebrală este necesară la pacienții tineri la care nu se poate stabili diagnosticul prin alte mijloace, dar ea se practică rar.

(\*) Miniexaminarea stării mentale - n.t.



Tabelul 7.6. Miniexamenarea stării mentale\*

	Scorul
1. Orientarea	
Anul, anotimpul, luna, data, ziua	5
Țara, regiunea, orașul, spitalul, etajul	5
2. Capacitatea de memorare	
Examinatorul numește trei obiecte (de exemplu: portocală, cheie, minge)	
Se cere pacientului să repete cele trei denumiri	
Se notează cu un punct fiecare răspuns corect	
Se cere apoi pacientului să repete toate cele trei nume de trei ori	3
3. Atenția	
Se cere pacientului să scadă din 100 din 7 în 7, înapoi: 93, 86, 79, 72, 65, ...	
Variantă dacă pacientul face greșeli la scăderile seriate: să silabisească cuvinte în sens retrograd (de exemplu: o-i-d-a-r pentru radio)	5
4. Memoria	
Se cere repetarea numelor obiectelor denumite la punctul 2	3
5. Limbajul	
Să denumească obiecte arătate: un creion, un ceas	2
Să repete propoziția „Ea nu-i mai împrumută bani”***	1
Executarea unui ordin triplu. Exemplu: ia această hârtie în mâna dreaptă, împăturеște-o în două și pune-o pe scaun/ pe jos. Se va nota cu un punct fiecare executare corectă	3
Se cere pacientului să citească și să execute un ordin scris (de exemplu: „închide ochii”)	1
Se cere pacientului să scrie o propoziție; se va nota dacă aceasta are subiect, predicat, sens	1
6. Copierea	
Se cere pacientului să copieze cele două pentagoane care se intersectează. Se va nota dacă fiecare are cinci laturi și dacă se intersectează	1
Scor total	30



\* The Mini-Mental State Examination (în original).  
\*\* În original: Repeat „No ifs, ands, or buts”; în traducere „Fără dacă și sau dar” (o înșiruire de cuvinte operaționale, fără conținut semantic și fără echivalent curent în limba română). – n.t.

Demențele tratabile

Hidrocefalia normotensivă

Tabloul clasic al hidrocefaliei normotensive cuprinde triada: tulburări cognitive, tulburări de mers și incontinență sfincteriană. Profilul cognitiv este acela al demenței subcorticale cu lentoare psihomotorie marcată. Tulburarea de mers este bine descrisă ca apraxie și bolnavii pot prezenta semnul patognomonic al “reverenței” atunci când se ridică și vor să meargă. Alții prezintă îndeosebi mers nesigur cu bază de susținere lărgită și tendință de cădere. În ciuda acestor anomalii ale mersului, există, de obicei, puține semne piramidale sau extrapiramidale dacă examinarea se efectuează în decubit. Incontinența urinară este o caracteristică tardie și variabilă a acestei entități.

Măsurarea izolată a presiunii LCR prin puncție lombară evidențiază eronat că presiunea intracraniană la acești bolnavi este normală. De fapt aceștia prezintă uneori presiune ridicată datorită obstrucției căilor de drenare și a tulburărilor de rezorbție LCR la nivelul vililor arahnoidiene. Cauzele cunoscute includ leziuni cerebrale primare, hemoragii subarahnoidiene și meningite. În pofida investigațiilor complete, în multe situații nu există o cauză identificabilă. Investigația de elecție este CT care evidențiază lărgirea ventriculară disproporționată față de gradul atrofiei corticale, uneori însoțită de hipodensități periventriculare.

Bolnavii cu hidrocefalie trebuie îndrumați la neurochirurg pentru a se evalua oportunitatea fixării unui șunt ventricular. Înaintea fixării șuntului se efectuează de obicei monitorizarea presiunii intracraniene. La pacienții care se vor ameliora după fixarea șuntului, monitorizarea presiunii relevă unde periodice spontane cu o frecvență de 0,5–2 /min, – așa-numitele unde B – timp de 5% din 24 ore. O varietate de teste circulatorii ale LCR, incluzând cisternografia radioizotopică, cisternografia cu metrizimid, studii de perfuzie a LCR au fost utilizate, dar nu sunt de obicei utile. Au fost recomandate puncțiile lombare pentru evacuarea a 25–50 ml LCR, dar astfel de puncții dacă rămân fără efect clinic nu exclud diagnosticul de hidrocefalie normotensivă. Fixarea șuntului ventricular reprezintă tratamentul rațional. La pacienții care prezintă triada clinică completă, ameliorarea apare la peste 70% din cazuri, cu remisiune totală la o treime. Cei cu istoric scurt, tulburare de mers tipică, etiologie identificată și la care examenele imagistice evidențiază sulcusuri mici, răspund cel mai bine la șuntare. Rezultatele sunt foarte slabe la pacienții cu demență izolată. Complicațiile chirurgicale nu sunt de neglijat și includ hematoame subdurale, infectarea șuntului, pneumonii, epilepsii, hemoragii intracerebrale și embolii pulmonare. Multe studii raportează o rată a mortalității de 2–12% și o rată a morbidității de peste 50%.

Tabelul 7.7. Investigații recomandate în demențe

Examene uzuale
Hemograma completă și VSH
Examene biochimice: uree sau creatinină, electroliți, calciu, funcția hepatică
Vitamina B <sub>12</sub> și folații serici
Funcția tiroidiană
Serologie pentru sifilis
Radiografie toracică
CT
Alte teste care pot fi indicate în anumite cazuri
EEG (de exemplu în boala Creutzfeldt-Jakob și PESS)
Imagini functionale cerebrale: SPECT
Examinarea LCR (de exemplu în infecții, carcinomatoza meningeală etc.)
Screening pentru embolii cu punct de plecare cardiac
Teste imunologice pentru vasculite (de exemplu în LES)
Examinarea cu lampă cu fantă pentru inel Kayser-Fleischer și examinarea pentru evaluarea ceruloplasminei (boala Wilson)
Teste sanguine și/sau urinare pentru boli metabolice ereditare
Biopsie cerebrală
Prescurtări: PESS - panencefalita sclerozantă subacută; LES - lupus eritematos sistemic.

Hematomul subdural cronic

Această complicație tratabilă a traumatismului cranio-cerebral poate prezenta demență subacută, adesea asociată cu simptome de hipertensiune intracraniană. Pot fi prezente semne focale. Fluctuațiile nivelului de conștiență și ale performanțelor cognitive sunt caracteristice. Hematomul subdural cronic apare de obicei la indivizi cu posibile traumatisme cerebrale recurente (alcoolici, bătrâni, epileptici). Cei cu tulburări ale coagulării prezintă, de asemenea, un risc mare. Pe CT, hematomul subdural cronic se vizualizează ca un proces înlocuitor de spațiu de intensități variabile ale semnalului. Tratamentul constă în evacuarea chirurgicală cu excepția cazurilor la care colecțiile sunt foarte mici și fără efect de masă semnificativ. Recurența este foarte frecventă, survenind la 10–40% din cazuri și bolnavii pot necesita repetate intervenții de drenaj, dar prognosticul pe termen lung este de obicei foarte bun.



## Tumorile benigne

Pacienții cu meningioame frontale prezintă tulburări insidioase tipice ale personalității și alte caracteristici ale sindromului de lob frontal. Examenul clinic poate releva anosmie și ambliopie unilaterală cu atrofie optică. Rar, tumorile de linie mediană, relativ benigne, precum chisturile coloidale ale ventriculului al treilea și tumorile pituitare nesecretoare pot prezenta tulburări cognitive secundare hidrocefaliei.

## Afecțiunile metabolice și endocrine

În mod virtual, orice tulburare metabolică dobândită (de exemplu hiponatriemia, uremia, insuficiența hepatică etc.) poate determina afectare cognitivă, dar manifestările clinice sunt mai degrabă de tip delir (stare confuzională acută) decât de tip demență. Hipocalcemia cronică și hipoglicemia recurentă pot determina demență, uneori însoțită de ataxie și de mișcări involuntare. Afecțiunile endocrine determină frecvent demență, deși unele simptome psihiatrice clare pot coexista frecvent. Hipotiroidismul se manifestă uneori prin lentoare mentală și acuze de tipul apatiei și a memoriei reduse. Simptomele psihice ale bolii Addison și hipopituitarismul sunt similare și tabloul clinic general este asemănător cu acela observat mai degrabă în demențele subcorticale decât în demențele corticale (a se vedea mai sus). Sindromul Cushing este frecvent asociat cu simptome psihiatrice (depresie, iluzii paranoice) și poate fi rar însoțit de demență.

## Stările carentiale

În anemia pernicioasă netratată, secundară deficienței de vitamină B<sub>12</sub>, manifestările clasice ale degenerării subacute ale măduvei spinării și nervilor periferici sunt însoțite de demență progresivă moderată. Totuși, este neobișnuit să predomine tulburările cognitive, cazuri de demnță fără celelalte manifestări neurologice fiind chiar rare. Deficiența în acid folic poate determina disfuncție cognitivă moderată, dar aceasta evoluează rar spre adevărata demență. Deficiența severă în tiamină (vitamina B<sub>1</sub>) determină sindromul Wernicke-Korsakoff. În stadiile acute, delirul este prezent. Dacă nu este tratat imediat, poate surveni un sindrom amnezic cronic.

## Infecții

În unele regiuni ale globului, infecția primară a sistemului nervos central cu HIV este cea mai frecventă cauză a demenței la vârste tinere. Encefalopatia cunoscută sub denumirea de complexul SIDA-demență, care apare precoce în evoluția bolii, poate fi singura manifestare. Ea este caracterizată prin concentrare mentală slabă, lentoare psihomotorie, modificări ale personalității și alte caracteristici ale unei demențe subcorticale. Investigațiile relevă albuminorahie crescută, pleiocitoză și benzi oligoclonale. La CT pot fi observate modificări ale substanței albe care sunt mai evidente la examenul RMN. Tratamentul cu azidothymidină poate ameliora deficitul cognitiv. Pacienții cu SIDA prezintă, de asemenea, risc crescut pentru infecții oportuniste, incluzând toxoplasmoza cerebrală, meningita criptococică și leucoencefalopatia multifocală progresivă, care pot evolua cu demență rapid progresivă. Neurosifilisul este în prezent o cauză rară de demență,

dar trebuie să se țină cont de acesta la pacienții cu alte manifestări neurologice (crize epileptice, dizartrie, ptoză, anomalii pupilare, tremor, semne piramidale, ataxie etc.). Testele serologice specifice sunt pozitive și examenul LCR evidențiază creșterea albuminorahiei și pleiocitoză. Tratamentul cu penicilină poate determina ameliorare moderată.

## Bibliografie

- Adams, R.D., Fisher, C.M., Hakim, S., Ojemann, R.G. and Sweet, W. H. (1965). *Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal fluid pressure. A treatable syndrome.* În: *New England Journal of Medicine* 273, 117-26.
- Brown, R.G. and Marsden, C.D. (1988). *Subcortical dementia: the neuropsychological evidence.* În: *Neuroscience* 36, 1179-85.
- Bulbena, A. and Berrios, G.E. (1986). *Pseudodementia: facts and figures.* În: *British Journal of Psychiatry* 148, 87-94.
- Byrne, E.J. (1992). *Diffuse Lewy body disease.* În: *Recent advances in psychogeriatrics.* (ed. T. Arie), pp. 33-43. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Cooper, B. (1991). *The Epidemiology of dementia.* În: *Psychiatry in the elderly* (ed. R. Jacoby and C. Oppenheimer), pp. 574-85. Oxford University Press.
- Cummings, J.L. (ed.) (1991). *Subcortical dementia.* Oxford University Press.
- Cummings, J.L., Miller, B., Hill, M.A. and Neskes, R. (1987). *Neuropsychiatric aspects of multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type.* În: *Archives of neurology* 44, 389-93.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E. and McHugh, P.R. (1975). *Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinicians.* În: *Journal of Psychiatric Research* 12, 189-98.
- Gibb, W.R.G., Luther, P.J., Janota, I. and Lantos, P.L. (1989). *Cortical Lewy body dementia: clinical features and classification.* În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 52, 185-92.
- Hodges, J.R. (1994). *Cognitive assessments for clinicians: a practical guide.* În: *Oxford University Press.*
- Hodges, J.R. (1994). *Pick's disease.* În: *Dementia* (ed. A. Burns and R. Levy), pp. 739-53. Chapman and Hall, London.
- Huber, S.J. et al. (1986). *Cortical versus subcortical dementia: neuropsychological differences.* În: *Archives of Neurology* 43, 392-4.
- Jorm, A.F., Korten, E. and Henderson, A.S. (1987). *The prevalence of dementia: a quantitative integration of literature.* În: *Acta Psychiatrica Scandinavica* 76, 465-79.
- Lishman, W.A. (1987). *Organic psychiatry: the psychological consequences of cerebral disorder* (2nd edn.). Blackwell Scientific, Oxford.
- Neary, D. (1990). *Non Alzheimer's disease forms of cerebral pathology.* În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 53, 927-31.
- Oxbury, J.M. (1991). *Dementia: introduction.* În: *Clinical neurology*, (ed. M. Swash and J. Oxbury), pp. 112-19. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Pickard, J.P. (1991). *Normal pressure hydrocephalus.* În: *Clinical neurology*, (ed. M. Swash and J. Oxbury), pp. 151-64. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Rossor, M. (1991). *The dementias.* În: *Neurology in clinical practice*, (ed. W.G. Bradley, R.B. Daroff, G.M. Fenichel and C.D. Marsden), pp. 1407-41, Butterworth-Heinemann, Boston.
- Sagar, H.J. and Sullivan, E.V. (1988). *Patterns of cognitive impairment in dementia.* În: *Recent advances in clinical neurology* No. 5, (ed. C.J. Kennard) pp. 47-86, Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Sahakian, B.J. (1991). *Depressive pseudodementia in the elderly.* În: *International Journal of Geriatric Psychiatry* 6, 453-8.



## 7.2. Boala Alzheimer

M.N. ROSSOR

(Traducerea: Inimioara Cojocaru și Virgil Apostol)

Boala Alzheimer reprezintă 50–70% din cazurile de demență, fie singură fie asociată cu boala vasculară. Eponimul reprezintă observația din 1907 a unei femei de 50 ani cu o demență progresivă și tulburări comportamentale. La necropsie s-au evidențiat degenerescențe neurofibrilare și plăci senile la nivelul cortexului cerebral. Inițial, termenul de “boală Alzheimer” a fost rezervat cazurilor presenile, dar actualmente el cuprinde toate cazurile de demență cu degenerescențe neurofibrilare și plăci senile independente de vârsta debutului. Se notează o heterogenie marcată a acestei entități morbide, în ea putând fi incluse o multitudine de boli diferite.

### Epidemiologie

Una din 5 persoane de peste 80 ani poate prezenta demență, dintre care boala Alzheimer este cauza cea mai frecventă. Totuși, aceasta nu este limitată la vârstnici și poate fi prezentă și la pacienți de 30 ani. Vârsta reprezintă factorul de risc major, urmat de riscul familial. Prevalența crescută la bătrâni este determinată de multe cazuri familiale, dar transmisia autosomal dominantă netă este responsabilă probabil de numai 5–10% din cazuri, iar dintre acestea o mică proporție este asociată cu mutații ale genei proteinei precursoră a amiloidului PPA (vezi mai jos). Indivizii cu trisomie 21 (sindromul Down) dezvoltă, de asemenea, modificări histopatologice de tip Alzheimer în decada a treia și a patra de viață, atribuite unei extracopii a genei PPA. Traumatismul craniocerebral constituie un factor de risc în unele studii; pare evident că expunerea crescută la aluminiu poate predispuce la boala Alzheimer. Rolul aluminului în encefalopatia de dializă este bine stabilit, dar contribuția sa la boala Alzheimer este controversată.

### Anatomie patologică

Macroscopic există atrofie corticală, care afectează în mod particular lobii temporali și hipocampus. Markerii histopatologici ai bolii Alzheimer sunt degenerescențele neurofibrilare și plăcile senile (fig. 7.1). Degenerescențele neurofibrilare sunt incluzii argente în intraneuronale găsite în somă, care prin microscopie electronică au fost observate ca filamente helicoidale perechi. Acestea din urmă prezintă un miez central constând din proteina *tau* asociată microtubulilor, și implicată în ansamblul de microtubuli. Proteina *tau* a filamentelor helicoidale perechi este în stare de fosforilare anormală, stare care determină anomalii ale agregării microtubulilor și apoi colapsul citoscheletului. Ubiquitina este, de asemenea, găsită în asocieri cu degenerescențele neurofibrilare și, ca și în alte incluzii, precum corpii Lewy, imunomarcarea antiubiquitină este un test histologic util. Prezența ubiquitinei este probabil o încercare a celulei de a degrada proteina anormală. Degenerescențele neurofibrilare sunt observate în special la nivelul celulelor piramidale din straturile ale treilea al ariilor asociative neocorticale, în hipocampus, amigdală și în nucleii subcorticali care reprezintă conexiuni difuze cu cortexul, ca nucleul bazal al lui Meynert și nucleul rafeului. S-a sugerat că degenerescențele neurofibrilare se formează în corpurile celulare ai căror axoni și dendrite sunt implicate în formarea plăcilor senile.

Corpii Hirano și degenerarea granulovacuolară sunt, de asemenea, elemente intraneuronale și sunt găsite în special în hipocampus. Corpii Lewy sunt observați într-un număr de cazuri de boală Alzheimer, nu numai în substanța neagră, dar mai ales la nivelul cortexului cerebral. Filamentele neuropilului sunt structuri filamentoase observabile la colorație argentică împrăștiată prin neuropil cu o distribuție similară, dar nu superpozabilă cu a degenerescențelor neurofibrilare. Ultrastructural ele constau din filamente helicoidale perechi și filamente liniare.

Clasic, plăcile senile constau dintr-un nucleu central de proteină amiloidă înconjurat de neurite distrofice argente. În centrul nucleului amiloid se observă depunere de aluminosilicați, deși dimensiunea depunerii anormale de aluminiu în creierul bolnavilor cu demența Alzheimer este controversată. Proteina amiloidă din plăcile senile este aceeași cu cea depozitată la nivelul vaselor sanguine cerebrale, care se formează în angiopatia congofilă sau amiloidă. Această proteină, formată din 39–43 aminoacizi, tinde să alcătuiască fibrile insolubile datorate structurii secundare predominant  $\beta$ -plisate care conferă proprietăți amiloide; este cunoscută ca  $\beta$ -amiloid, peptidul  $\beta A_4$  sau proteina  $A\beta$ . El derivă dintr-o moleculă transmembranară mult mai lungă, formată din 770 de aminoacizi, proteina precursoră a amiloidului.  $\beta$ -Amiloidul poate fi depozitat ca plăci preamiloidice fără formare de fibrile, care pot fi demonstrate prin imunomarcare specifică. Aceasta a condus la ipoteza că plăcile încep cu depunerea preamiloidului, progresând către un centru amiloid fibrilar, cu formarea ulterioară a unei coroane neuritice distrofice care este identificată ca placă senilă clasică. Acest model este confirmat de studiile necropsice în sindromul Down cu trisomie 21, în care depunerea depozitelor de amiloid începe în adolescență. Totuși, nu toate depozitele preamiloidice urmează acest model; în cerebel, de exemplu, nu există plăci neuritice asociate. Plăcile senile sunt răspândite difuz în creier și pot fi observate în toate straturile, dar sunt predominante în hipocampus și în ariile asociative ale neocortexului. Angiopatia amiloidă în boala Alzheimer este variabilă, dar poate fi predominantă și în unele situații este asociată cu hemoragie microscopică. În hemoragia cerebrală ereditară cu amiloidoză de tip olandez, degenerescențele neurofibrilare și plăcile neuritice lipsesc, dar angiopatia este predominantă și determină hemoragii cerebrale recurente. Hemoragia corticală semnificativă clinic este rară în boala Alzheimer.

Reducerea numărului de neuroni este selectivă regional, neuronii piramidali mari ai cortexului cerebral și neuronii nucleilor subcorticali, precum nucleul bazal al lui Meynert, fiind în mod particular vulnerabili; se consideră că celulele care conțin degenerescențele neurofibrilare sunt acelea care mor. Modificările substanței albe asociate pot fi legate de pierderile neuronale sau de efectele vasculare ale angiopatiei amiloide asociate. În general, modificările anatomopatologice sunt mai severe în cazurile cu debut precoce. Studiile post-mortem ale markerilor neurotransmițătorilor au relevat existența deficitelor care reflectă vulnerabilitatea selectivă a unor sisteme neuronale speciale. Predominant este deficitul colinergic care reflectă lezarea proiecției subcortico-corticale de la nucleul bazal al lui Meynert. Activitatea enzimei biosintetice colinergice, colinacetiltransferaza, este redusă, cu păstrarea relativă a receptorilor colinergici postsinaptici din clasa muscarinică. Totuși, acesta nu este singurul sistem de proiecție ascendentă implicat, fiind reduși, de asemenea, 5-hidroxitriptamina (serotonina) și, cu mai mică întindere, markerii noradrenergici. Neuronii piramidali ai rețelei corticale de asociere utilizează glutamatul ca transmițător, care este mult mai



difficil de măsurat, el fiind și parte componentă a suportului metabolic. Totuși, măsurarea recaptării glutamatului relevă că acest sistem este în mod particular vulnerabil, mai mult chiar decât transmițătorul inhibitor cortical, acidul gamaaminobutiric (GABA). O varietate de neuropeptide corticale coexistente, precum somatostatina, este, de asemenea, redusă cantitativ. Modificările markerilor neurotransmiterii în această afecțiune par a fi mai degrabă consecința reducerii numărului celulelor sau a disfuncției precece, decât o anomalie primară. Fără îndoială, ele prezintă importanță în stabilirea strategiilor tratamentului simptomatic bazat pe substituția neuro-transmițătorilor.

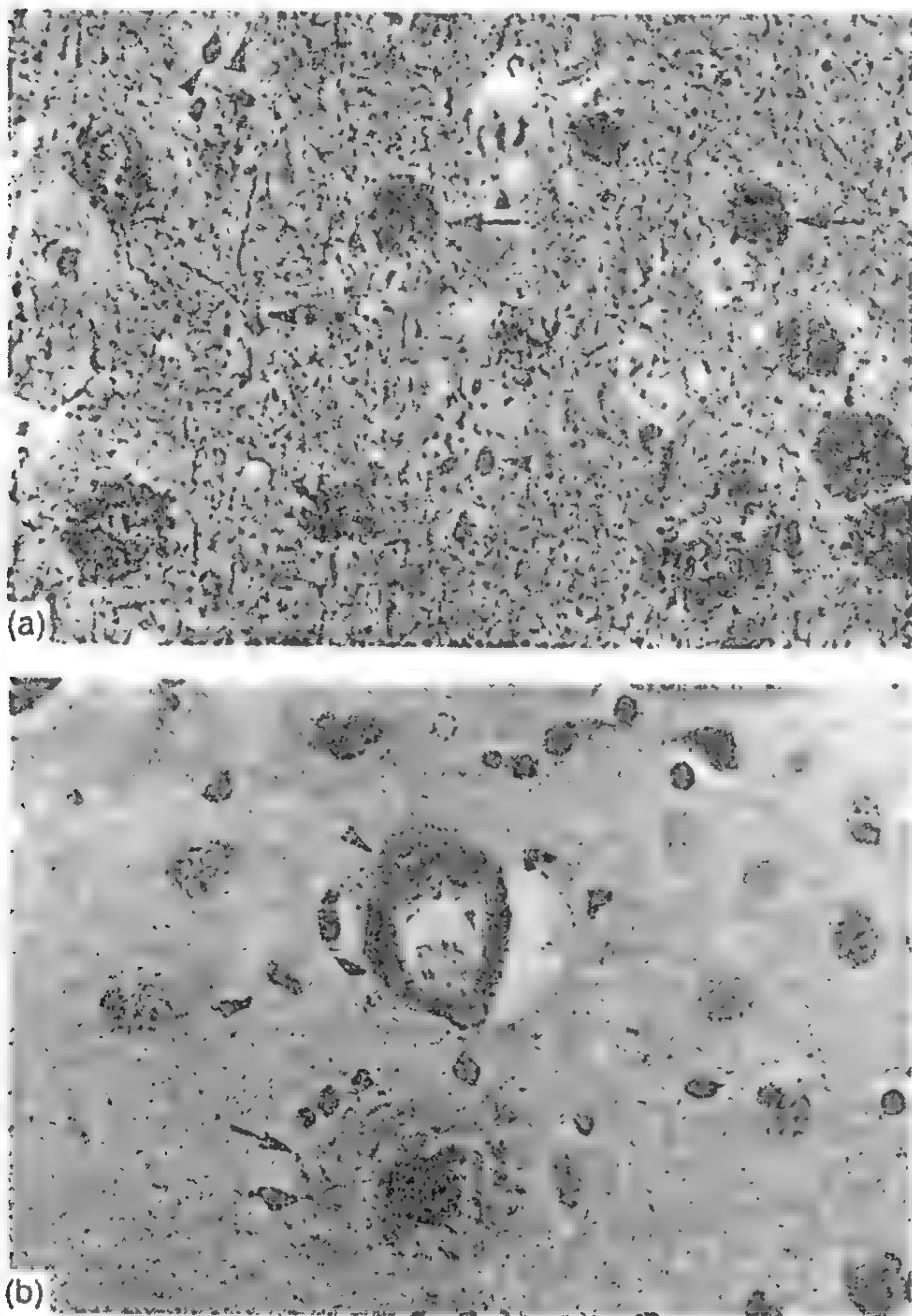


Fig. 7.1. *a* - Degenerescențe neurofibrilare (vârfurile de săgeți) și plăci senile (săgeți) în boala Alzheimer. Colorației Bielschowsky modificată x300 (prin amabilitatea prof. P. Lantos, Institutul de Psihiatrie); *b* - Depunere de peptid  $\beta A_4$  într-o placă senilă (săgeată) și în peretele unui vas sanguin (vârful de săgeată) în boala Alzheimer. Imunocitochimie: metoda ABC x800 (Anticorpi anti  $\beta A_4$  oferii prin amabilitate de prof. B.H. Anderson, Institutul de Psihiatrie).

## Fiziopatologie

Cercetări recente asupra bolii Alzheimer familiale au oferit date privind posibilele mecanisme fiziopatologice. La subiecții cu boală Alzheimer familială diagnosticată histologic au fost raportate la nivelul genei PPA trei mutații diferite într-un singur punct și o dublă mutație. (fig. 7.2). Aceste cazuri sunt foarte rare, dar întrucât caracteristicile histologice și clinice par a fi identice, explicații ale

patologiei moleculare pot fi extrapolate la cazurile sporadice. Mutații ale genei APP concentrează atenția asupra depunerii de  $\beta$ -amiloid ca element esențial. Proteina precursoră a amiloidului este metabolizată normal pe o cale endosomal-lizozomală care poate elibera fragmente de  $A\beta$  adiacent suprafeței celulare. Proteina  $A\beta$  solubilă poate fi, de asemenea, generată ca un produs aparent normal al metabolismului proteinei precursoră a amiloidului, deși rolul său fiziologic nu este cunoscut. Există probe că molecula este toxică, mai ales dacă se prezintă sub forma fibrilară agregată a  $\beta$ -amiloidului decât sub forma solubilă. Toxicitatea poate determina tulburarea homeostaziei calciului și creșterea toxicității glutamatului care pot explica formarea degenerescențelor neuro-fibrilare pentru că hiperfosforilarea *tau* este calciu-dependentă. Ipoteza amiloidă ar putea explica mutația rară a PPA în boala Alzheimer familială și, de asemenea, sindromul Down cu trisomie 21 în care există o extracopie a genei PPA. Traumatismul cerebral, factor de risc în boala Alzheimer, determină exagerarea acțiunii PPA și, teoretic, poate iniția o cascadă a modificărilor amiloid-dependente în boala Alzheimer. Totuși, în ce măsură ipoteza amiloidă ar putea explica alte pedigree-uri ale bolii Alzheimer, familiale, multe din ele fiind legate de cromozomul 14, sau cele mai frecvente cazuri de boală sporadică, este departe de a fi lămurită. Asocierea debutului tardiv al bolii cu genotipul apolipoproteină  $E_4$  a fost legată de interacțiunea atât cu amiloidul, cât și cu proteina *tau*.

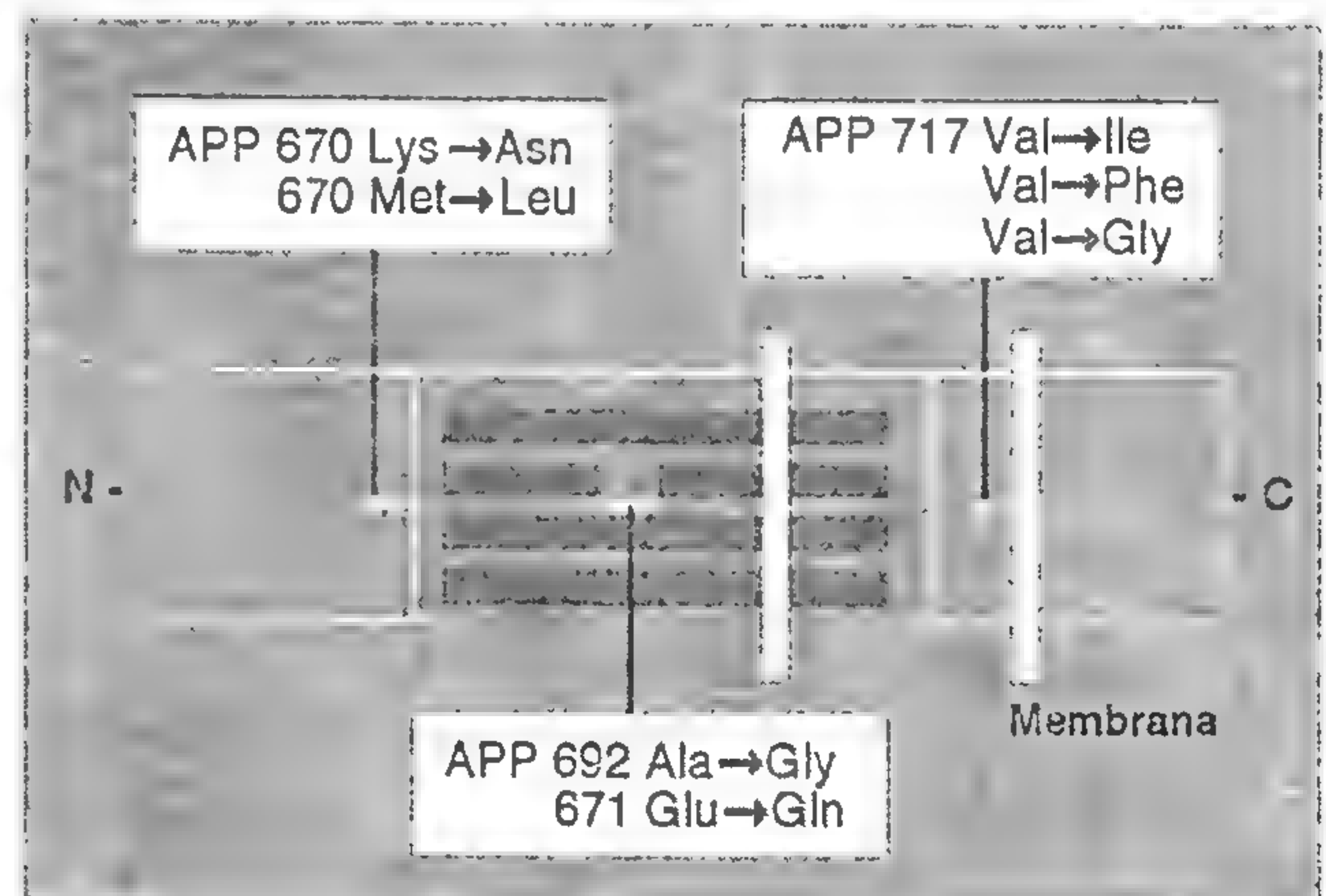


Fig. 7.2. Ideograma moleculei proteinei precursoră a amiloidului, prezentând situsuri ale mutației asociate cu boala Alzheimer familială. Zonele înnegrite indică regiunea  $A\beta$ .

## Simptome și semne

Tulburarea funcțiilor corticale superioare domină tabloul clinic iar tipul deficitelor reflectă localizarea leziunilor histopatologice în special în hipocamp, lobul temporal și ariile de asociere neocorticale. Afectarea memoriei este o caracteristică predominantă și timpurie, mai ales a memoriei episodice, cu relativă păstrare în evoluția bolii a memoriei de scurtă durată apreciată prin testul memoriei numerice. Există sugestii conform cărora memoria îndepărtată poate fi relativ păstrată. Limbajul este frecvent afectat, cu unele dificultăți în găsirea cuvintelor și a înțelegerii, dar repetarea este, de obicei, neafectată în fazele



incipiente ale bolii, amintind de afazia senzorială transcorticală. Deși mulți pacienți au o vorbire fluentă, unii pot prezenta o dificultate precoce a fluentei verbale. Dificultățile vizuo-spațiale și afectarea memoriei topografice sunt frecvent precoce și pacienții se rătăcesc dacă sunt scoși din ambientul lor. La unii pacienți, apraxia de îmbrăcare este deficitul predominant și, la alții, pot surveni evidente dificultăți dispraxice și agnozice. Caracteristici ale suferinței lobului frontal tind să se manifeste ulterior ca afectări cognitive mult mai generalizate. Relativa păstrare a vocabularului poate permite unor pacienți să mențină contactul social pentru o perioadă considerabilă, dar chestionarul mai amănunțit relevă afectarea cognitivă profundă. Autoevaluarea este adesea afectată și, ocazional, o anosognozie marcată poate determina probleme privind autoîngrijirea și simțul autocritic.

Problemele psihiatrice sunt frecvente și mulți pacienți prezintă o depresie precoce în evoluția bolii, astfel încât pseudodemența depresivă este un diagnostic diferențial dificil în demența Alzheimer precoce. Iluziile survin la aproximativ 15% dintre pacienți și pot constitui o dificultate considerabilă pentru aparținători. Halucinațiile prezintă o frecvență similară și sunt de obicei vizuale: frecvent, cei ce îngrijesc bolnavii interpretează defectuos erorile perceptuale ale pacientului ca halucinații. Pe măsura progresiei bolii, limbajul se reduce și pacientul devine total dependent. Crizele epileptice apar târziu în evoluția bolii iar miocloniile pot fi predominante la unii pacienți. Incontinența este rară până în fazele tardive, în contrast cu demența de lob frontal. Moartea este, de obicei, datorată bronhopneumoniei și media latenței de la stabilirea diagnosticului la deces este de aproximativ 7-10 ani, dar variabilitatea în istoria naturală a bolii este considerabilă.

Examenul clinic este normal la debutul bolii, cu excepția perturbării funcției corticale superioare. Tonusul muscular crescut este observat pe măsura progresiei bolii și este, de obicei, de tip elastic, dar unii pacienți prezintă caractere extrapiramidale cu semnul "roții dințate". Reflexele primitive ca suțiuinea, apucarea, apucarea forțată tind să apară tardiv, în contrast cu apariția precoce a acestora în demența de lob frontal. Semnele piramidale și tulburările de mers sunt rar observate.

Pe criterii clinice au fost recunoscute mai multe subtipuri de boală Alzheimer. Deosebirea inițială între boala Alzheimer presenilă și demența senilă de tip Alzheimer este astăzi privită ca artificială, dar fără îndoială că există deosebiri asociate cu vârsta. Astfel, deficitul neurochimic sunt mai mari cu cât debutul este mai precoce dar aceasta poate să reflecte un efect prag, la care, în creierul tânăr, este necesară existența mai multor deficite severe înainte ca demența să poată apărea. Boala Alzheimer familială pare să fie mai precoce, dar acest fapt se poate datora cercetătorilor care au avut atenția fixată de timpuriu pe membrii unor familii afectate. Mioclonusul tinde să fie predominant în boala Alzheimer familială și în cadrul acestui grup există dovezi de heterogenitate clinică și neuropatologică care pot reflecta heterogenitate alelică și genetică. Astfel, în cadrul grupului cu mutație a PPA, există patru mutații asociate cu boala Alzheimer și două cu angiopatia congofilă. Există heterogenitate genetică, cu un grup substanțial de boală Alzheimer familială precoce legată de markeri pe cromozomul 14. Boala Alzheimer familială cu debut tardiv nu prezintă legături nici cu PPA și nici cu cromozomul 14, dar prezintă asociere cu apoproteine de genotip E4.

Unii bolnavi cu demență Alzheimer prezintă caractere extrapiramidale precoce și pregnante cu rigiditate în "roată dințată", bradikinezie și tulburări de mers evidente. Această formă

se suprapune probabil pe demența cu corpi Lewy difuzi și o asociere de plăci, degenerescențe fibrilare și corpi Lewy corticali poate fi observată la autopsie. Debutul cu deficite focale poate fi în unele cazuri evident; cel mai frecvent se observă disfazie, dar unii pacienți au hemipareze și/sau tulburări de sensibilitate de tip cortical unilaterale severe. Au fost raportate cazuri de boala Alzheimer confirmate histologic cu tulburări cerebeloase evidente și elemente piramidale apărute precoce.

## Investigații

Nu există teste diagnostice specifice pentru boala Alzheimer. Criteriile clinice standardizate ale Institutului Național pentru Afecțiuni Neurologice și Comunicative și ale Asociației pentru boala Alzheimer și Afecțiuni Asociate dovedesc aproximativ 70% acuratețe, ceva mai mare în studiile de cercetare. Testarea neuropsihologică este importantă pentru a stabili extinderea și tipul deficitului și pentru a ajuta la excluderea pseudodemenței depresive. Testele sanguine de rutină și examenul LCR sunt normale. EEG evidențiază bradiritmie difuză precoce, în contrast cu demența lobului frontal și boala Pick în care traseele tind să fie normale. Neuroimagingul este esențial pentru a exclude alte cauze, precum procese înlocuitoare de spațiu sau hidrocefalia. CT este adecvată pentru aceasta și evidențiază frecvent atrofie corticală, dar RMN poate evidenția atrofii regionale circumscrise implicând hipocampusul și lobul temporal; la pacientul vârstnic se observă frecvent modificări ischemice ale substanței albe. Investigația imagistică funcțională cantitativă pentru a demonstra metabolismul regional utilizând tomografie cu emisie de pozitroni (PET), fie cu oxigen-15 fie cu fluorodezoxiglucroză indică un model caracteristic al hipometabolismului biparietal și bitemporal posterior. Deși necantitativ, un model similar al hipometabolismului biparietal și bitemporal posterior poate fi demonstrat prin tomografie computerizată cu emisie de fotoni (SPECT). Biopsia cerebrală clarifică diagnosticul în majoritatea cazurilor, dar nu este indicată în absența luării în considerație a posibilității diagnostice ale unor afecțiuni tratabile, ca vasculita cerebrală.

## Tratamentul și atitudinea medicală

Nu există tratament specific pentru a opri procesul evolutiv al bolii. Strategiile de substituție a neurotransmițătorilor s-au dezvoltat, fiind concentrate asupra deficitului colinergic. Anticolines-terazicele s-au dovedit eficace în trialurile de cercetare și tetrahydroaminoacridina (Tacrin) a fost validată în S.U.A. și în unele țări europene. Tratamentul simptomatic este important și include controlul stărilor depresive, agitației și halucinațiilor supărătoare. Doze mici de neuroleptice pot fi benefice, dar pot determina exacerbară severă a tulburărilor extrapiramidale la pacienți cu boala cu corpi Lewy coexistentă. Menținerea unor stări generale și de igienă bune este importantă întrucât afecțiuni ca infecțiile intercurrente sau insuficiența cardiacă pot determina deteriorarea statusului cognitiv; acesta poate fi alterat și de alcool sau de alte medicamente. Strategii simple de orientare a bolnavilor, ca marcarea vizibilă a camerelor, pot fi de ajutor. Explicațiile și prognosticul sunt utile pentru familie, chiar dacă diagnosticul precis este dificil în stadiile precoce și deseori trebuie oferit contactul cu asociațiile de nursing. Pacienții sunt obligați să informeze poliția rutieră despre starea de sănătate, deciziile privind șofatul variind de la un pacient la altul. Când este cazul, reglementările legale ale afacerilor sau ale problemelor financiare ale bolnavului trebuie făcute din timp.



## Bibliografie

- Burns, A. and Levy, R. (1992), *Clinical diversity in late-onset Alzheimer's disease*, Maudsley Monographs 34, Oxford University Press.
- Citron M. et al. (1992), *Mutation of the  $\beta$ -amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases  $\beta$ -protein production*. In: *Nature* 360, 672-4.
- Citron, E.H. et al. (1993). *Apolipoprotein E<sub>4</sub> gene dose affects the risk of Alzheimer's disease in late onset families*. In: *Science* 261, 921-3.
- Goate, A. et al. (1991). *Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease*. In: *Nature* 349, 704-6.
- Goedert, M., Wischik, C.M., Crowther, R.A., Walker, J.E., and Klug, A. (1988). *Cloning and sequencing of the cDNA encoding a core protein of the paired helical filament of the Alzheimer's disease: identification of the microtubule-associated protein tau*. In: *Proceedings of the National Academy of the Sciences USA* 85, 4051-5.
- Hansen, L., et al. (1990). *The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity*. In: *Neurology* 40, 1-8.
- Hardy, J. and Higgins, G.A. (1992). *Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis*. In: *Science* 256, 184-5.
- Kang J. et al. (1987). *The precursor of the Alzheimer disease amyloid A<sub>4</sub> protein resembles a cell-surface*. In: *Nature* 325, 733-6.
- Khachaturian, Z.S. (1985). *Diagnosis of Alzheimer's disease*. In: *Archives of Neurology* 42, 1097-105.
- Knapp, M.J. et al. (1994). *A 30-week randomised controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease*. In: *Journal of the American Medical Association* 271, 985-91.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. and Stadlan, E. (1984). *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS/ADRDA workgroup under the auspices of the Dept. of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease*. In: *Neurology* 34, 939-44.
- Mayer, R.J., Landon, M., Laszlo, L., Lennox, G. and Lowe, J. (1992). *Protein processing in lysosomes: the new therapeutic target in neurodegenerative disease*. In: *Lancet* 340, 156.
- Murphy, M. (1992). *The molecular pathogenesis of Alzheimer's disease: clinical prospects*. In: *Lancet* 340, 1512-15.
- Rossor, M.N. (1992). *Familial Alzheimer's disease*. In: *Unusual dementias*. (ed. M.N. Rossor), pp. 517-34, Balliere Tindall, London.
- Schellenberg, G.D. et al. (1992). *Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14*. In: *Science* 258, 668-71.
- Whitehouse, P.J. (ed.) (1993). *Dementia*, F.A. Davis, Philadelphia.

## 7.3. Boala Pick (atrofia lobară focală)

J.R. HODGES

(Traducerea: Inimioara Cojocaru și Virgil Apostol)

### Istoric și definiție

În 1892, Arnold Pick a prezentat cazul unui bărbat de 71 de ani cu deteriorare mentală progresivă și afazie neobișnuit de severă care la necropsie avea atrofie marcată a girilor lobului temporal stâng. Pick a atras astfel atenția asupra faptului că atrofia cerebrală progresivă poate determina simptome focale (de exemplu afazia). În lucrările următoare, el a descris alți pacienți cu atrofie a lobului temporal și/sau frontal, subliniind tulburările progresive de limbaj și tulburările de comportament asociate acestor modificări.

Câțiva ani mai târziu, în 1910, Alzheimer a recunoscut histologic la pacienții cu atrofie lobară focală leziuni distincte de acelea găsite în forma de degenerare cerebrală asociată mai târziu cu numele său. Alzheimer a descris în asemenea cazuri atât incluziile intracitoplasmice argirofile (corpii Pick) cât și neuronii balonizați colorați difuz (celulele Pick). Aceste modificări caracteristice nu sunt observate la toți pacienții cu atrofie lobară, ceea ce a condus la confuzii importante în literatură privind utilizarea denumirii de "boală Pick". Unii autori au rezervat diagnosticul pentru cazurile cu celulele Pick și/sau corpii Pick; alții au inclus pacienții cu atrofie lobară chiar dacă aceste leziuni anatomopatologice specifice lipseau. Întrucât nu este evident că pacienții cu sau fără modificări histologice diferă clinic, neurologic sau radiologic, am definit boala Pick ca un sindrom clinic caracterizat prin asocierea a (1) disfuncției progresive a lobilor temporal și /sau frontal pe plan clinic și (2) confirmarea radiologică sau anatomopatologică a atrofiei lobare.

Există, de aceea, două variante principale ale bolii Pick (sau atrofia lobară focală) care reflectă regiunea cerebrală predominant implicată; prima, cunoscută ca demența de tip frontal, este mai bine cunoscută. Celălalt sindrom clinic al afaziei progresive asociate cu atrofia de lob temporal stâng este mai puțin recunoscut pe scară largă.

### Epidemiologie

Prevalența reală a bolii Pick în comunitate nu a fost stabilită. Este evident mai puțin frecventă decât boala Alzheimer, dar studii recente au evidențiat că nu este atât de rară pe cât s-a presupus. Estimările raportului dintre boala Pick și boala Alzheimer, derivate din observațiile clinico-anatomopatologice spitalicești, variază de la 1:5 la 1:20. Boala Pick afectează pacienții mai tineri în comparație cu boala Alzheimer. Vârsta maximă a debutului este de 65 ani. În majoritatea seriilor, bărbații și femeile sunt egal reprezentați. Au fost raportate cazuri izolate cu debut la 20 ani. Deși există familii bine analizate în care boala Pick este ereditară, cu un tip autosomal dominant de ereditate, în general aspectul genetic a fost exagerat; cel puțin trei sferturi din cazuri sunt sporadice.

### Anatomie patologică

Macroscopic, caracteristica bolii Pick este evidenta limitare topografică a atrofiei corticale. În cazurile sever afectate, regiunile frontotemporale apar profund atrofiat, având giri subțiri cu sulcusi largite și adânci. În aproximativ o jumătate din cazuri există atrofie frontotemporală; într-un sfert predomină atrofia lobului frontal, iar în celălalt sfert atrofia lobului temporal (în special regiunea anterioară). Atrofia este deseori asimetrică și cel mai frecvent afectează emisfera stângă.

Microscopic există o reducere masivă neuronală în regiunile atrofile, cu glioză corticală și subcorticală. Corpii Pick, incluzii intracitoplasmice argirofile constând din acumularea filamentelor nelegate de membrană într-o matrice granulo-vacuolară neregulată, sunt observați la aproximativ 20% din cazuri. Celulele Pick, neuroni globulari balonizați, sunt găsiți în aproximativ jumătate din cazuri.

Au fost efectuate numeroase încercări pentru a subîmpărți cazurile conform caracteristicilor histologice ca, de exemplu, în cele cu și fără incluzii. În general, există o relație strânsă între caracteristicile clinice și regiunea afectată, dar observațiile histologice exacte au puține legături cu fenomenele clinice.



Reducerea masivă a markerilor colinergici (acetilcolinesteraza și colinacetilsteraza) observate la nivelul cortexului în boala Alzheimer nu este prezentă, dar au fost raportate modificări ale markerilor serotoninergici pre- și postsinaptici.

### Caracteristicile clinice

Pot fi identificate două tipuri clinice principale, care oglindesc topografia modificărilor anatomopatologice neurologice, dar caracteristicile amândurora pot coexista frecvent.

#### Demența de tip frontal

Pacienții cu atrofia lobului frontal prezintă modificări ale personalității și comportamentului, constând în afectarea judecății, lipsa inițiativei, dificultăți în planificare. Frecvent există indiferență față de responsabilitățile casnice și ocupaționale și neglijență în înfățișare. Atitudinea socială se poate deteriora. Pot fi, de asemenea, observate un facies glumeț, calambururi neadecvate sau comportament hipomaniacal. Mulți pacienți sunt neliniștiți. Comportamentul obsesiv-compulsiv este foarte frecvent; rar pot fi observate iluzii și halucinații. Mulți pacienți cu disfuncție frontală pot fi considerați ca având o boală psihică funcțională, întrucât, în pofida modificărilor comportamentale mari, în stadiile precoce alte aspecte cognitive sunt tipic conservate. Ei obțin în mod aproape constant scoruri normale la bateriile de teste mentale simple ca Mini Mental-State Examination (vezi subcap. 7.1).

Tulburările de limbaj sunt observate precoce dar sunt subtile; la mulți pacienți cu demență de tip frontal ele constau în vorbire banală, fără conținut, redusă cantitativ. Aspectele articulare și gramaticale ale limbajului sunt în mod particular păstrate. Afectarea denumirii (anomia) este frecvent prezentă, dar repetarea este normală. Mulți pacienți prezintă ecolalie spontană (o tendință de a repeta ultimul/ultimele cuvinte/silabe ale examinatorului). În ultima fază apare mutismul.

Memoria este relativ conservată în stadiile precoce, dar este afectată ulterior când boala avansează. Funcțiile motorie, senzorială și reflexă rămân normale. Unii pacienți dezvoltă sindroame extrapiramidale cu akinezie și rigiditate. Mioclonusul și epilepsia sunt rare.

#### Afazia progresivă

Principala manifestare a afectării lobului temporal în boala Pick este sindromul afazic cu vocabular redus și tulburări severe ale probei denumirii obiectelor cu erori semantice, precum: scaun în loc de fotoliu, sau câine în loc de leu. Anomia progresivă la acești pacienți nu este un simplu deficit lingvistic sau de exprimare a cuvintelor, ci reflectă pierderea fundamentală a memoriei semantice (sau de cunoaștere). Afectarea memoriei semantice poate fi uneori atât de profundă încât pacienții nu pot recunoaște obiecte uzuale sau animale, o situație cunoscută ca agnozie asociativă. Acest sindrom clinic al pierderii progresive a memoriei semantice a fost denumit "demență semantică". Memoria semantică este termenul aplicat componentei memoriei de lungă durată care conservă cunoștințele noastre despre lucruri și interferența dintre ele și faptele generale, precum și cuvintele și semnificația lor. În contrast, alte aspecte ale limbajului competent sunt de obicei evident conservate, fluxul vorbirii rămâne fluent, corect gramatical și bine articulat. Spre deosebire de pacienții cu

boala Alzheimer, acești pacienți prezintă, cel puțin în stadiile precoce, memorie de scurtă durată (episodică) relativ bună, abilități aritmetice și capacități vizuo-spațiale.

O formă diferită de afazie primară progresivă a fost recent distinsă de Mesulam, care a descris pacienți cu pierderea treptată a abilităților expresive la care aspectele fonematice și gramaticale sunt afectate selectiv, determinând limbaj nefluent, distorsionat, agramat și sărac articulat cu multiple erori parafazice fonemice (sotă pentru soră, sreion pentru creion). În contrast cu cazurile descrise anterior, înțelegerea cuvintelor și recunoașterea obiectelor sunt păstrate. Acești pacienți cu afazie nonfluentă evoluează lent către o stare de mutism complet. Ei prezintă atrofia selectivă a ariei perisilviene a limbajului din emisfera dominantă și modificări histologice variabile la necropsie.

Pacienții cu afectare severă a lobului temporal pot prezenta sindrom Klüver-Bucy, care constă în placiditate emoțională, o tendință pronunțată de a duce lucrurile la gură (hiperoralitate), explorarea continuă a mediului, hipersexualitate sau orientare sexuală modificată și schimbare a obiceiurilor alimentare cu bulimie. Sindromul, care este determinat de leziuni ale amigdalei, a fost descris inițial la maimuțe după lobectomie temporală anterioară bilaterală. Un sindrom similar este observat la persoane cu leziuni bilaterale extensive ale lobului temporal determinate de o varietate de cauze, incluzând encefalita cu herpes simplex, traumatisme și boala Pick.

#### Prognostic și atitudine medicală

Durata evoluției este variabilă. Unii pacienți se degradează foarte rapid, ajungând la o stare de demență avansată în cursul unui an de la debut, alții evoluează foarte lent. Durata medie a bolii este de 5–10 ani. Actualmente nu există tratament specific.

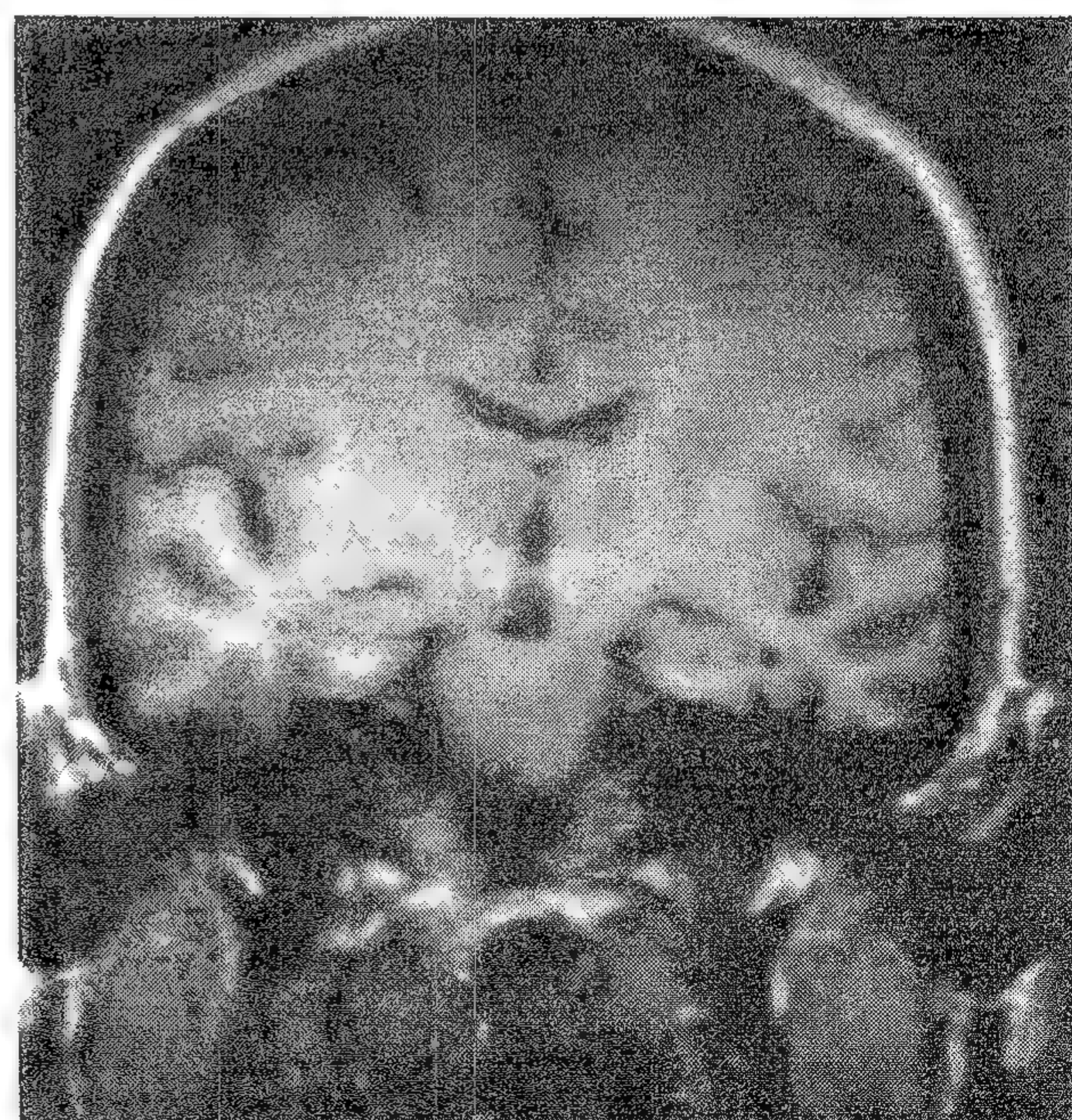


Fig. 7.3. RMN ponderată în T<sub>1</sub> în plan coronal la un pacient cu afectare progresivă a memoriei semantice având un sindrom afazic fluent. A se nota atrofia selectivă a lobului temporal stâng.



Tabelul 7.8. Diagnosticul diferențial al bolii Pick și al bolii Alzheimer

	Boala Pick	Boala Alzheimer
Vârsta debutului	45–65	De obicei >65
Trăsăturile clinice	Modificări de tip frontal Tulburări de personalitate Absența planificării, a organizării etc Comportament antisocial Comportament obsesiv-compulsiv Producție verbală redusă Modificări de tip temporal Afazie fluentă progresivă (demență semantică) Sindrom Klüver-Bucy	Modificările de tip frontal sunt tardive      Rar cu aspect sever Foarte rar
Memorie	Păstrata până târziu	Afectată sever de la debut
Abilități vizuo-spațioperceptuale	Păstrate până târziu	Afectate precoce în evoluție
Baterii de teste mentale (de exemplu MMSE)	Frecvent normale	Scor afectat
Imagerie: CT-scan sau RMN	Atrofie de lob frontal/temporal	Atrofie cerebrală generală
Hipperfuzie SPECT sau PET	Frontală sau temporală	Temporo-parietală bilaterală

Prescurtări: MMSE - mini-mental state examination; CT - tomografie computerizată; RMN - rezonanță magnetică nucleară; SPECT - tomografie computerizată cu emisie de fotoni, PET - tomografie cu emisie de pozitroni.

Evaluare

Diagnosticul bolii Pick (atrofie lobară focală) este bazat pe asocierea evaluării clinice, neuropsihologice și neuroimagistice. Tabelul 7.1 compară caracteristicile bolii Pick cu ale bolii Alzheimer.

Tipul deficitelor neuropsihologice va depinde de topografia predominant frontală sau temporală. În cazurile precoce implicând lobii frontali, intelectul general va fi normal. Astfel, testele de memorie și de funcție vizuo-spațială pot să nu evidențieze anomalii semnificative. Din contră, testele utilizate la evaluarea specifică a lobilor frontali (de exemplu, rezolvarea problemelor, mobilitatea gândirii) vor evidenția o afectare marcată. O dată cu progresia bolii, capacitatea intelectuală se deteriorează simultan cu memoria, dar funcțiile vizuospațiale sunt normale, chiar până târziu în evoluția bolii.

În cazurile cu afectare a lobului temporal survine declinul selectiv în aspectele semantice (semnificația și utilizarea cuvântului). Acesta este mai evident la testele de denumire, de înțelegere a cuvintelor (cu indicarea imaginii obiectelor denumite) și din categoria fluenței (în care i se cere subiectului să dea într-un minut cât mai multe exemple dintr-o categorie definită, de exemplu animale). Ca și în cazurile cu leziuni frontale, performanțele la testele dependente de ariile parietale și occipitale, ca abilitățile vizuo-spațiale și perceptuale, rămân normale până târziu în evoluția bolii.

Progresul cel mai semnificativ în diagnosticul premorbid s-a datorat imagisticii funcționale a creierului. Opus deficitului caracteristic al fluxului sanguin cerebral și al metabolismului la nivel temporo-parietal bilateral, observat în boala Alzheimer precoce, în boala Pick există o reducere focală a perfuziei frontale și/sau temporale evidențiată la SPECT sau PET.

Examenul CT poate evidenția atrofia lobului frontal, dar lobii temporali sunt incomplet vizualizați prin CT convențională din cauza orientării scanării și artefactelor determinate de stâncile temporale. RMN, în special pe secțiunile coronale, poate demonstra o atrofie focală marcată a lobului temporal, ca cea ilustrată în fig. 7.3.

Bibliografie

Corsellis, J.A.N. (1976). *Ageing and the dementias*. În: *Greenfield's neuropathology* (eds. W Blackwood and J.A.N. Cornellis), pp. 796-848. Year Book Medical Publishers, Chicago.

Cummings, J.L. (1991). *Pick's disease*. În: *Clinical neurology* (ed. M. Swash and J. Oxbury). Churchill Livingstone, Edinburgh.

Gustafson, L. (1987). *Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type.II. Clinical picture and differential diagnosis*. În: *Archives of Gerontology and Geriatrics* 6, 209-23.

Hodges, J.R. (1993). *Pick's disease*. În: *Dementia*, (ed. A. Burns and R. Levy), pp 739-52. Chapman and Hall, London.

Hodges, J.R., Patterson, K., Oxbury, S. and Funnell, E. (1992). *Semantic dementia; progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy*. În: *Brain* 115, 1783-806.

Knopman, D.S. et al. (1989). *The spectrum of imaging and neuropsychological findings in Pick's disease*. În: *Neurology* 39, 362-8.

Mesulam, M.M. (1982). *Slowly progressive aphasia without dementia*. În: *Annals of Neurology* 11, 592-8.

Miller, B.I. et al. (1991). *Frontal lobe degeneration: clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics*. În: *Neurology* 41, 1374-82

Neary, D., Snowden, J.S., Northern, B. and Goulding, P. (1988). *Dementia of frontal lobe type*. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 51, 353-61.

Orrell, M.W. and Sahakian, B. (1991). *Dementia of frontal lobe type*. În: *Psychological Medicine* 21, 553-6.

Pick, A. (1892). *Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie*. În: *Prager Medicinische Wochenschrift* 17, 165-7. Introduced and translated by D. Girling and G.E. Berrios, *History of Psychiatry*, in press.

Poeck, K. and Luzzatti, C. (1988). *Slowly progressive aphasia in three patients: the problem of the accompanying neuropsychological deficit*. În: *Brain* 111, 151-68.

Sparks, D.L. and Markesbery, W.R. (1991). *Altered serotonergic and cholinergic synaptic markers in Pick's disease*. În: *Archives of Neurology* 48, 796-9.

Tissot, R., Constantinidis, J. and Richard, J. (1985). *Pick's disease*. În: *Handbook of clinical neurology*, Vol. 2, (ed. J.A.M. Frederiks), pp. 233-46. Elsevier Science Publishers, Amsterdam.



Weintraub, S., Rubin, N.P. and Mesulam, M.M. (1990). *Primary progressive aphasia. Longitudinal course, neuropsychological profile and language features.* În: *Archives of Neurology* 47, 1329-35.

## 7.4. Afecțiuni prionice

J. COLLINGE

(Traducerea: Inimioara Cojocaru și Virgil Apostol)

Bolile prionice sunt entități neurodegenerative care afectează atât oamenii, cât și animalele și care au fost cunoscute sub denumirile de encefalopatii spongiforme, afecțiuni cu virus lent sau demențe transmisibile. Boala Creutzfeldt-Jakob, sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker și boala kuru sunt afecțiuni recunoscute de mult la om. Aceste boli sunt transmise la animalele de experiență prin inoculare și sunt, de asemenea, transmise în cazul formelor familiale ale bolilor prionice umane într-un mod autosomal dominant. Bolile prionice sunt biologice unice în această privință (transmisia prin inoculare coexistând cu transmisia genetică de tip mendelian). Timp de mai mulți ani encefalopatiile spongiforme au reprezentat un domeniu intens și controversat de cercetare datorită proprietăților unice ale agentului transmisibil denumit prion. Nevoia pentru înțelegerea mai bună a acestor boli umane rare a fost accentuată de epidemia unei boli prionice la vite în Marea Britanie (encefalopatia spongiformă bovină) cu amenințare potențială a sănătății omului.

### Etiologie

#### Cadrul istoric

Prima entitate recunoscută a acestui grup a fost boala scrapie, care apare natural la oi și la capre, cunoscută în Marea Britanie de peste 200 ani. În 1936 s-a demonstrat că este transmisibilă la oi prin inoculare experimentală, după perioade de incubare lungi. S-a presupus că agentul cauzal poate fi un tip de virus și Sigurdsson a introdus, în 1954, termenul de infecție cu virus lent. În anii 1950, de mare interes a fost observarea epidemiei unei boli neurodegenerative, kuru, caracterizată în principal prin ataxie progresivă la grupul etnic Fore al Insulelor de Est din Papua Noua Guinee. Cercetările ulterioare au sugerat că boala kuru era transmisă prin ritual endocanibalic. În 1959, Hadlow a atras atenția asupra asemănărilor dintre bolile kuru și scrapie din punct de vedere anatomopatologic, clinic și epidemiologic. Un eveniment fundamental în acest domeniu a fost demonstrarea ulterioară a transmiterii, prin inoculare intracerebrală cu omogenate pe creier, a bolii kuru la cimpazei, în 1966, de către Gajdusek și colaboratorii. Acest fapt a determinat apariția conceptului de "demență transmisibilă". Boala Creutzfeldt-Jakob a fost o denumire introdusă, în 1922, de Spielmeyer pornind de la primele cazuri raportate de Creutzfeldt și Jakob și a fost utilizată în anii următori pentru a descrie o categorie de situații neurodegenerative, multe dintre care azi nu ar mai îndeplini criteriile diagnostice actuale pentru această boală. Noile criterii de transmisibilitate permit redefinirea criteriilor de diagnostic pentru boala Creutzfeldt-Jakob.

Afecțiunile prionice animale sau umane prezintă caracteristici histopatologice comune. Clasică triadă: vacuolizări

spongiforme afectând orice regiune a substanței cenușii cerebrale, pierderea neuronală și proliferarea astrocitară poate fi asociată cu plăci amiloide. Ca rezultat al vacuolizării spongiforme, aceste boli au devenit cunoscute și sub denumirea de encefalopatii spongiforme. Sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker a fost transmis la animalele de experiență în 1981.

Boala Creutzfeldt-Jakob apare în principal ca boală sporadică, deși 15% din cazuri apar în context familial. Sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker este de obicei familial. Studiile epidemiologice extinse în anii 1970-1980 au confirmat distribuția aparent întâmplătoare a cazurilor de boală Creutzfeldt-Jakob (cu excepția a trei nuclee etnogeografice care vor fi discutate mai târziu), cu o incidență a cazurilor de 0,4-1/1 milion/an. Nu există vreo dovadă că incidența bolii Creutzfeldt-Jakob a fost legată de prevalența locală a bolii scrapie, boala Creutzfeldt-Jakob având aceeași frecvență în țări în care boala scrapie nu s-a observat mai mulți ani și, de asemenea, nu au fost mai multe cazuri de boală Creutzfeldt-Jakob la cei expuși profesional la boala scrapie. Nu există o dovadă epidemiologică că boala Creutzfeldt-Jakob este determinată de expunerea în mediu cu material infecțios, cu excepția unor rare cazuri iatrogene (prezentate în continuare).

### Natura prionilor

Natura agentului transmisibil în aceste boli a fost timp de mulți ani subiect aprins al dezbaterilor științifice. Presupunerea inițială că agentul trebuie să fie o formă de virus a fost respinsă atât de imposibilitatea demonstrării directe a unui astfel de virus (sau a unui răspuns imun la acesta) cât și prin evidența că agentul transmisibil a demonstrat rezistență marcată la tratamentul scontat să inactiveze acizii nucleici (ca radiațiile UV sau tratamentul cu nucleaze). Asemenea observații i-au determinat pe Alper și colaboratori să sugereze, în 1966, că agentul transmisibil poate fi lipsit de acizi nucleici. Pattison și, de asemenea, Griffith au sugerat, în 1967, că agentul transmisibil ar fi o proteină. Îmbogățirea progresivă a omogenatelor de creier din punctul de vedere al infectivității a condus la izolarea unei sialoglicoproteine proteazo-rezistente, desemnate ca proteină prionică (PrP) de către Prusiner și colaboratori în 1982. Această proteină a fost considerată a fi constituențul major al fracțiunii infecțioase și a fost găsită acumulată la nivelul creierelor afectate formând uneori depozite amiloide. Termenul de prion (provenit de la denumirea de particule infecțioase proteinacee\*) a fost propus de Prusiner, în 1982, pentru a deosebi agentul patogen infecțios de viruși sau viroizi. Prionii au fost definiți ca "particule infecțioase proteinacee mici care rezistă inactivării prin proceduri care modifică acizii nucleici".

Proteina prionică proteazo-rezistentă extrasă din creierele afectate are greutatea moleculară de 27-30 kDa și a devenit cunoscută ca proteina prionică 27-30. În timp, proteina prionică s-a presupus a fi codificată de o genă din interiorul unui virus lent considerat a fi responsabil de această boală. În 1985 s-a demonstrat că proteina prionică este de fapt codificată de o genă cromozomială cu o copie unică și deci codificată de gazdă. PrP<sup>27-30</sup> este derivată dintr-o moleculă mai mare cu greutate moleculară 33-35 kDa, denumită PrP<sup>Sc</sup> (adică izoforma scrapie a proteinei). Produsul normal al genei PrP este totuși proteazo-senzitiv și denumită PrP<sup>C</sup> (adică izoforma celulară a proteinei). Nu există diferențe în secvența aminoacizilor între PrP<sup>Sc</sup> și PrP<sup>C</sup>. PrP<sup>Sc</sup> este cunoscut că derivă din PrP<sup>C</sup> prin unele procese posttranslaționale. Natura precisă a acestor modificări este în curs de elucidare.

\* În limba engleză: proteinaceous infectious particle



Argumentele care susțin că agentul transmisibil poate fi o izoformă anormală a unei proteine codificate de gazdă s-au bazat pe inabilitatea cercetătorilor de a demonstra acizi nucleici copurificatori semnificativi, astfel de argumente rămânând evident controversate. Argumentul că prionul poate consta în principal (sau în totalitate) din  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  a fost recent dovedit (în 1989) printr-o serie de experimente remarcabile care au decurs din identificarea mutațiilor patogene la nivelul genei  $\text{PrP}$  atât în boala Creutzfeldt-Jakob familială, cât și în sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker. Dat fiind că boala Creutzfeldt-Jakob familială și sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker au evidențiat un tip autosomal dominant al segregării bolii,  $\text{PrP}$  localizată pe brațul scurt al cromozomului 20 a fost o genă candidată evidentă. Demonstrarea inițială a înruderii sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker cu o variantă aberantă a  $\text{PrP}$  a fost recent urmată de identificarea unei întregi familii de mutații  $\text{PrP}$  în formele ereditare ale acestor afecțiuni. Aceste mutații sunt observate la persoanele cu risc sau afectate din aceste familii, nu și la populația normală. Evidențe statistice solide au susținut ideea că acestea erau mutații patogene. Prusiner și colaboratorii au fost capabili să demonstreze, în 1990, că o mutație analoagă cu cea identificată în sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker a produs neurodegenerare spontană la șoarecele transgenic, stabilind direct patogenitatea acestei variante ADN. Țesutul cerebral de la astfel de animale bolnave spontan pare să fie capabil să transmită boala la animale normale prin inoculare. Formele familiale ale acestor boli sunt afecțiuni autosomal dominante mendelian, în plus fiind transmisibile și pe orizontală la animalele de experiență prin inoculare. Aceste boli sunt, până acum, biologic unice în acest sens. O astfel de apreciere că mutațiile  $\text{PrP}$  produc neurodegenerări spontane la oameni care sunt apoi transmisibile prin inoculare (acest fenomen fiind modelat la șoarecele transgenic) argumentează sigur că  $\text{PrP}$ , sau mai degrabă o izoformă anormală a  $\text{PrP}$ , este componenta centrală a agentului infecțios.

Cum se poate atunci replica  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  și cum o boală transmisă vertical pe linie genetică poate fi în același timp infecțioasă? Cercetările recente pe șoarecele transgenic și cele genetice moleculare umane au susținut din plin un model bazat pe importanța unei interacțiuni directe între moleculele de  $\text{PrP}$ . Ideea este că  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  poate, prin dimerizare sau printr-o acțiune mai complexă asupra  $\text{PrP}^{\text{C}}$ , să acționeze ca un suport, în felul acesta catalizând conversia  $\text{PrP}^{\text{C}}$  la  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$ . Insuficiența identificării diferențelor între  $\text{PrP}^{\text{C}}$  și  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$ , cu privire la modificările posttranslaționale cunoscute, sugerează că diferența între cele două izoforme ale  $\text{PrP}$  poate fi conformațională (fig. 7.4, a). De aceea,  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$ , dacă este introdusă într-un primitor, declanșează o reacție în lanț de modificări conformaționale,  $\text{PrP}^{\text{C}}$  celulară fiind sechestrată în izoforma anormală și proteazo-rezistentă, care se acumulează și interferează cu funcția celulară. S-a sugerat apoi că efectul mutațiilor  $\text{PrP}$  este de a livra mutantă  $\text{PrP}^{\text{C}}$  nativ instabilă, astfel încât conversia la  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  să survină spontan într-un moment din cursul vieții individului, redeclanșând apoi reacția în lanț a conversiei ca mai sus (fig. 7.4, b). O dată procesul inițiat, țesutul cerebral de la astfel de cazuri ereditare poate apoi să transmită prin inoculare acest mecanism la un individ normal. Un astfel de model de boală, deși fără precedent, nu modifică principiile biologice fundamentale.  $\text{PrP}$  este produsă prin gena  $\text{PrP}$  gazdă în mod normal. Prionul nu necesită un genom independent; mai degrabă o replicare prionică se produce prin modificarea catalitică a  $\text{PrP}$  celulare. Deși un astfel de model de patogenie este nou, o situație

foarte apropiată a fost descrisă cu privire la proteina supresoare tumorală p53. Mutațiile în p53 pot avea ca rezultat p53 cu conformație anormală și inactivă biologic (nesupresoare). S-a demonstrat că cotranslația unei p53 mutante de tip sălbatic duce la apariția de proteină de tip sălbatic care adoptă o conformație anormală. Așa se poate explica că mutația unei copii a genei p53 poate determina inactivarea p53 produsă de alela normală, permițând astfel tumorii să se dezvolte.

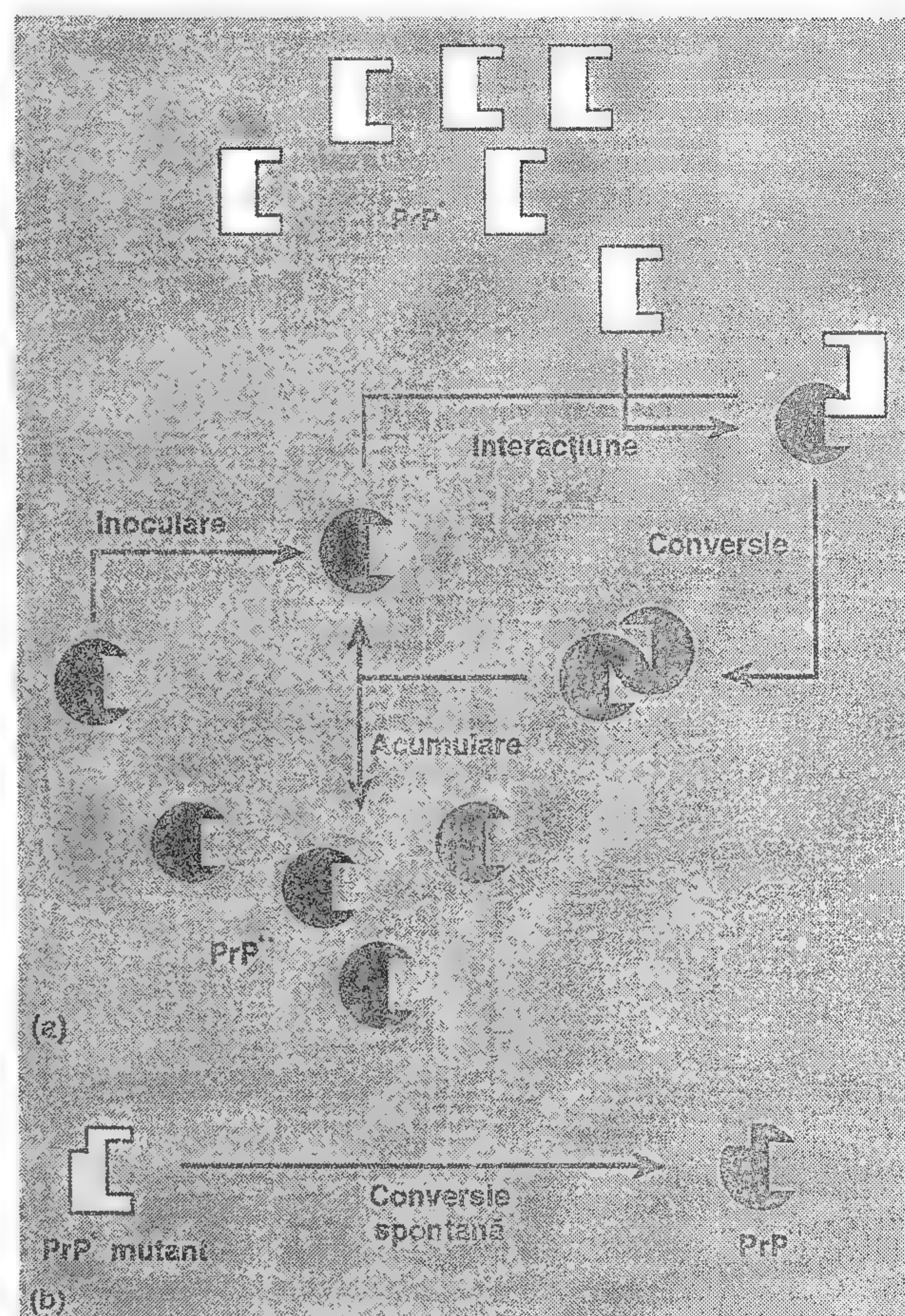


Fig. 7.4. a - Reprezentarea diagramatică a unui posibil mecanism al replicării prionice. Izoforma  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  legată de boală (simbolurile negre) formează un dimer cu izoforma celulară normală,  $\text{PrP}^{\text{C}}$  (simbolurile clare). Se propune că  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  catalizează o modificare conformațională a  $\text{PrP}^{\text{C}}$ , determinând o acumulare progresivă a  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  proteazorezistentă. b - În bolile prionice ereditare se propune că  $\text{PrP}^{\text{C}}$  mutantă poate fi instabilă nativ și se modifică spontan în  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  în timpul vieții. O dată ce  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  este generată, reacția în lanț a modificării conformaționale poate să evolueze ca în (a), în care  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  a fost introdusă prin inoculare.

Un argument pentru susținerea modelului de mai sus este observația că marea majoritate de cazuri de boală Creutzfeldt-Jakob sporadică este homozigotă privind polimorfismul proteic obișnuit în  $\text{PrP}$ . Reziduul 129 al  $\text{PrP}$  poate să fie metionină sau valină și întrucât la populația caucaziană normală frecvențele genei sunt estimate la 38% homozigoți metiononici, 11% homozigoți valinici și 51% heterozigoți, aproape toate cazurile sporadice de boală Creutzfeldt-Jakob sunt homozigoți fie metioninici, fie valinici. Această importanță a asemănării secvenței  $\text{PrP}$  este mai departe subliniată de observarea la unele familii cu boli prionice ereditare că vârsta la debut este mai tardivă la persoanele



heterozigote la codonul 129 comparativ cu homozigoții. Toate cazurile ereditare de până acum sunt afecțiuni autosomal dominante asociate cu mutațiile codificatoare ale PrP, ele fiind toate heterozigote privind mutația. Aceasta poate reprezenta, de asemenea, efectul interferării cu acțiunea proteo-proteică prezentată mai înainte și contribuie la evoluția clinică mult mai prelungită observată la cazurile ereditare comparativ cu boala Creutzfeldt-Jakob sporadică (unde moleculele PrP interactive sunt indente).

O problemă nerezolvată în biologia prionică este explicarea existenței diferitelor tipuri de prioni în boala scrapie experimentală. Existența acestor tipuri cu timpi de incubare distincți și stabili și care se manifestă prin leziuni anatomopatologice caracteristice la șoarece este dificil de explicat în termenii unui singur model proteic. Pentru a explica totuși existența acestor tipuri, s-a sugerat că PrP<sup>Sc</sup>, când este suficient de infectivă, ar putea să se asocieze cu un acid nucleic celular mic sau "coprion", care conferă fenotipul. Experiențele recente, care evidențiază că tipul, ca și infectivitatea, sunt rezistente la tratamentele care inactivează acizii nucleici, fac puțin posibil un asemenea mecanism. Au putut fi identificate mai multe modele de glicolizare a PrP și acest fapt ar putea sta la baza variabilității tipurilor prionice. Se știe că diferitele populații neuronale pot glicozila proteine în mod diferit. De aceea, s-ar putea ca o formă glicozilată specifică a PrP să se replice mai intens (ca grad al asemănării structurale) într-o populație specifică de neuroni, determinând o progresie caracteristică a bolii atât anatomic cât și temporar.

Ce este atunci o boală prionică și cum este cel mai bine definită? Cunoașterea biologiei acestor afecțiuni avansează astăzi foarte repede și este important în această fază să nu fim dogmatici cu definițiile. În cazul bolilor prionice ereditare, identificarea unei mutații patogene a PrP reprezintă cel mai clar marker etiologic; totuși aceasta reprezintă numai o minoritate a cazurilor. În toate bolile prionice, PrP proteazo-rezistentă poate fi demonstrată prin identificarea imunohistochimică a amiloidului PrP sau prin tehnica immunoblotting a omogenatelor de creier. Nu putem să considerăm că toate bolile prionice pot fi transmise experimental. Această afirmație este deosebit de importantă în cazurile cu forme ereditare, în care mutația poate face ca prionii produși în asemenea cazuri să fie transmitători mai dificili pentru că interacțiunea proteo-proteică implicată are loc între molecule heteroloage. Transmiterea în aceste cazuri poate necesita utilizarea șoarecelui transgenic care exprimă o PrP homoloagă. Procesul sugerat a fi implicat în propagarea prionilor poate să nu fie legat numai de PrP. Multe alte proteine pot prezenta un astfel de efect. Totuși, pentru a fi transmisibile, alte proteine de tipul PrP<sup>Sc</sup> ar trebui să fie suficient de stabile în mediu (și în tractul gastrointestinal) pentru a atinge ținta lor celulară din altă gazdă. Detecția altor boli ipotetice prionice poate să fie posibilă numai în condiții experimentale specifice. În viitor, o dată determinat mecanismul molecular precis al producerii PrP<sup>Sc</sup>, va putea fi dată o definiție mai precisă a bolii prionice, bazată pe principiile care pot avea semnificație și pentru alte boli neurologice sau non-neurologice.

### Caracteristicile clinice

Afecțiunile prionice umane clasice cuprind boala Creutzfeldt-Jakob, sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker și boala kuru. O dată cu progresele cunoașterii etiologiei acestor afecțiuni pare mai adecvat să se împartă bolile prionice umane în forme ereditare, sporadice și dobândite (tabelul 7.9); boala Creutzfeldt-Jakob, sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker și

boala kuru pot fi considerate azi ca sindroame clinico-anatomopatologice în interiorul unui spectru mai larg de boli.

Înrudite cu boala prionică ereditară, au fost descrise fenotipuri de boală Creutzfeldt-Jakob clasică, sindrom Gerstmann-Sträussler-Scheinker și, de asemenea, alte sindroame neurodegenerative, incluzând insomnia familială fatală. Unele înrudiri prezintă o variabilitate fenotipică care poate cuprinde cazuri ca boala Creutzfeldt-Jakob și sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker, ca și alte cazuri care nu sunt foarte asemănătoare cu vreunul din aceste fenotipuri. Cazurile diagnosticate prin analiza genică a PrP au fost raportate ca fiind nu numai atipice clinic, dar și histologic. Suprapuneri clinic semnificative există cu boala Alzheimer familială, boala Pick, degenerescența lobului frontal de tip non-Alzheimer și sindromul SLA-demență. Deși sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker este descris în continuare, astăzi pare mai normal ca el să fie definit ca o boală familială ereditară prionică și apoi subclasat în concordanță cu mutația (tabelul 7.10).

Bolile prionice dobândite includ boala Creutzfeldt-Jakob iatrogenă și boala kuru. Boala kuru este descrisă detaliat în subcapitolul 7.5.

Bolile prionice sporadice constau în prezent în boala Creutzfeldt-Jakob și variantele atipice ale acestei boli (care pot fi încadrate ca boală Creutzfeldt-Jakob pe baza transmisibilității la primate). Cazurile la care lipsesc aspectele histologice caracteristice bolii Creutzfeldt-Jakob au putut fi transmise. Întrucât nu există în prezent nici un marker de diagnostic etiologic echivalent pentru bolile prionice sporadice (ca pentru cele ereditare), nu poate fi exclus că există mai multe variante fenotipice ale bolii prionice sporadice, care nu pot fi ușor transmisibile la primate cum se întâmplă în cazurile cu encefalopatie spongiformă clasică.

**Tabelul 7.9. Afecțiuni prionice umane**

Tipul	Exemple	Etiologie
Dobândit	Kuru	Canibalism
Sporadic	Boala C-J iatrogenă	Inoculare accidentală
	Boala C-J	Poate reprezenta somatic mutația genei PrP sau conversia rară a PrP <sup>C</sup> în PrP <sup>Sc</sup>
	Boala C-J atipică	
Ereditar	Boala C-J familială	Mutație pe linie genetică
	GSS	
	Insomnia fatală familială	
	Diverse demențe atipice	

Boala C-J - boala Creutzfeldt-jakob, GSS= sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker, PrP=proteina prionică

**Tabelul 7.10. Boli prionice umane ereditare**

Boala prionică ereditară	(PrP Leu 102) (PrP Val 117) (PrP Asp 178) (PrPSer 198) (PrPLys 200) (PrPArg 217) (PrP 96 inserție la perechea de bază) (PrP 120 inserție la perechea de bază) (PrP 144 inserție la perechea de bază) (PrP 168 inserție la perechea de bază) (PrP 192 inserție la perechea de bază) (PrP 216 inserție la perechea de bază)
--------------------------	--

Prescurtări: PrP=proteina prionică



## Boala Creutzfeldt-Jakob

Sindromul clinic principal al bolii Creutzfeldt-Jakob este cel al demenței multifocale progresive rapid evolutive, de obicei cu mioclonii. Debutul este frecvent între 45 și 75 ani, cu un maxim între 60 și 65 ani. Evoluția bolii este de mai multe săptămâni, progresând spre mutism akinetic și moarte în 2–3 luni; 70% dintre cei bolnavi mor în mai puțin de 6 luni. Simptomele prodromale, prezente în circa o treime din cazuri, includ oboseală, insomnie, depresie, scădere în greutate, cefalee, stare de rău general și senzații dureroase nedefinite. Asociat deteriorării mentale și mioclonusului sunt observate frecvent elemente neurologice incluzând semne extrapiramidale, cerebeloase, piramidale și cecitate corticală. Investigațiile hematologice și biochimice de rutină sunt normale, deși cazuri sporadice au fost observate prezentând creșterea transaminazelor serice sau a fosfatazei alcaline. Nu există markeri imunologici iar proteinele de fază acută nu sunt crescute. Examenul LCR este normal, deși enolaza neuronală specifică crescută, care indică pierderea neuronilor, a fost propusă ca marker util. Neuroimageria cu CT sau RMN este utilă pentru excluderea altor afecțiuni neurologice, dar nu există caracteristici diagnostice; pot fi prezente atrofia cerebrală și cerebeloasă. Cea mai utilă investigație este EEG, care poate evidenția o activitate periodică de unde ascuțite. Studiile epidemiologice prospective au demonstrat că acele cazuri cu demență progresivă, și două sau mai multe din următoarele semne: mioclonus, cecitate corticală, semne piramidale, cerebeloase, extrapiramidale sau mutism akinetic, în prezența unei EEG tipice-aproape întotdeauna se dovedesc a fi boală Creutzfeldt-Jakob confirmată histologic la examinarea anatomopatologică (modificări spongiforme, pierderi neuronale și astrocitoză). Plăcile amiloide PrP nu sunt, de obicei, prezente în boala Creutzfeldt-Jakob, deși PrP proteazo-rezistentă, observată în toate bolile prionice recunoscute curent, poate să fie demonstrată folosind immunoblottingul omogenatelor de creier. Susceptibilitatea genetică pentru boala Creutzfeldt-Jakob a fost demonstrată prin aceea că cele mai tipice cazuri de boală sunt homozigote privind polimorfismul proteic comun al PrP (vezi mai sus). Formele atipice de boală Creutzfeldt-Jakob sunt recunoscute. Aproximativ 10% din cazurile cu boală Creutzfeldt-Jakob prezintă o evoluție clinică mult prelungită, cu o durată a bolii de peste 2 ani. Aceste cazuri pot reprezenta apariții ocazionale ale bolii Creutzfeldt-Jakob la indivizi heterozigoți cu polimorfismul PrP.

## Boala Creutzfeldt-Jakob iatrogenă

Întrucât bolile prionice pot fi transmise la animalele de experiență prin inoculare, este important de știut dacă ele sunt contagioase pentru oameni. Răspândirea de la caz la caz, documentată, a intervenit prin canibalism (kuru) sau după inoculare accidentală cu prioni. Căile iatrogene includ utilizarea electrozilor stereotaxici intracerebrali sterilizați inadecvat, grefele de dura mater și de cornee și utilizarea hormonului de creștere sau gonadotrofinei din hipofiza de la cadavrul infectat. Aceste cazuri sunt rare, dar o anamneză amănunțită asupra acestui mod de transmitere trebuie făcută la cazurile suspecte. Cazurile care survin din inocularea intracerebrală sau optică se manifestă clinic ca boala Creutzfeldt-Jakob clasică, cu demență rapid progresivă, în timp ce acelea rezultate din inocularea periferică se prezintă frecvent cu ataxie progresivă inițială, amintind de boala kuru. Cum este de așteptat, perioada de incubație la cazurile intracerebrale este scurtă (19–46 luni pentru grefele de dura mater) comparativ cu cazurile periferice (tipic 15 ani sau peste). Există dovezi pentru susceptibilitatea genetică a bolii Creutzfeldt-Jakob iatrogene. Există un exces al codonului 129 homozigoți, în particular valină

129 homozigoți, la cazurile survenind din terapia cu hormon hipofizar. S-a considerat că valina 129 PrP poate fi mai susceptibilă la conversia la izoforma legată de boală decât metionina 129 PrP și, de aceea, valina 129 homozigoți pot fi în mod particular susceptibili la boli prionice dobândite.

Studiile epidemiologice nu au evidențiat un risc crescut pentru cei cu meserii speciale care implică expunere la prioni umani sau animalii, deși cazuri izolate de boală Creutzfeldt-Jakob au fost demonstrate la doi tehnicieni histopatologi, un neuroanatomopatolog și un neurochirurg.

## Sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker

Acesta se prezintă clasic cu ataxie cerebeloasă, semne piramidale și cu demență survenind mai târziu în evoluția clinică, care este mult mai prelungită decât cea observată în boala Creutzfeldt-Jakob. Durata medie a bolii este de aproximativ 5 ani, cu debut de obicei în decada a treia sau a patra. Markerul histologic este prezența plăcilor amiloide multicentrice. Modificarea spongiformă, pierderea neuronală, astrocitoza și pierderi ale substanței albe sunt de obicei prezente. Numeroase înrudiri cu acest sindrom, din câteva țări (incluzând familia austriacă originală descrisă de Gerstmann-Sträussler și Scheinker în 1936) au fost azi demonstrate ca având mutații la nivelul genei PrP (a se vedea mai jos). Sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker este o afecțiune autosomal dominantă care poate fi acum clasificată în cadrul spectrului bolilor prionice ereditare.

## Boli prionice ereditare

Identificarea uneia dintre mutațiile patogene ale genei PrP la un caz cu afecțiune neurologică degenerativă permite nu numai diagnosticul molecular al unei boli prionice ereditare, ci și subclasificarea sa conform mutației (vezi tabelul 7.7). Mutațiile patogene raportate până acum la nivelul genei umane PrP constau în două grupe: 1) mutații de poziție în interiorul secvenței codificatoare, rezultând în substituții ale aminoacizilor în PrP; 2) inserții codificând patru până la nouă copii adiționale ale unei secvențe octapeptidice prezente în tandem ordonat de cinci copii în proteina normală.

## Boala prionică ereditară (PrP leucină 102)

Această mutație a fost demonstrată la tipurile din S.U.A., Marea Britanie, Germania, Italia și Japonia, inclusiv tipurile originale raportate de Gerstmann-Sträussler și Scheinker, în 1936. Ataxia progresivă este caracteristica clinică dominantă, cu demență și tablou piramidal. Actualmente a fost arătată marea variabilitate clinică și anatomopatologică. A fost comunicată o familie la care sunt asociate aspectele clinice clare, caracteristice pentru SLA. Din punct de vedere neuropatologic, plăcile imunoreactive pentru PrP sunt în general prezente.

## Boala prionică ereditară (PrP valină 117)

Este prezentă la trei familii în Franța, S.U.A. și Marea Britanie, cu demență presenilă asociată cu semne piramidale, parkinsonism, semne pseudobulbare și semne cerebeloase. Neuropatologic, plăcile imunoreactive pentru PrP sunt de obicei prezente.

## Boala prionică ereditară (PrP asparagină 178)

Descrisă pentru prima dată la tipurile finlandeze cu un fenotip caracteristic de boală Creutzfeldt-Jakob, această mutație a



fost, de asemenea, demonstrată la familiile italiene și franceze cu insomnie familială fatală. Insomnia familială fatală este caracterizată prin insomnie netratabilă progresivă și disautonomie. Mai târziu, acești pacienți au prezentat demență. Histologic, insomnia familială fatală este caracterizată prin degenerare talamică selectivă. Modificarea spongiformă este observată la puține cazuri și PrP proteazo-rezistentă a fost demonstrată prin immunoblotting. Până astăzi, nu este lămurit dacă aceasta reprezintă două manifestări fenotipice distincte ale PrP asparagină 178 la diferite familii sau dacă, așa cum pare mai plauzibil în comparație cu celelalte boli prionice, ambele fenotipuri pot fi observate la indivizi din aceeași familie și astfel ar reprezenta părți ale unui spectru al bolii cu codon 178.

### **Boala prionică ereditară (PrP serină 198)**

Această variantă a fost descrisă la o familie cu demență presenilă, ataxie și parkinsonism. Histologic, sunt prezente numeroase degenerescențe neurofibrilare, ca în boala Alzheimer, asociate cu plăci amiloide PrP. Transmisibilitatea la animalele de experiență prin inoculare nu a fost încă demonstrată în această afecțiune.

### **Boala prionică ereditară (PrP lizină 200)**

Aceasta a fost descrisă prima dată la familii cu boală Creutzfeldt-Jakob. Indivizii afectați dezvoltă o demență rapid progresivă cu mioclonus și sindrom piramidal, cerebelos sau extrapiramidal. Durata bolii este de obicei sub 12 luni. EEG evidențiază aspecte caracteristice bolii Creutzfeldt-Jakob. Această mutație a fost observată în trei regiuni etnografice principale ale bolii Creutzfeldt-Jakob (la evrei libieni, în Slovacia și în Chile). Prin screening genetic, în prezent sunt depistate formele atipice ale acestei boli. Această mutație evidențiază penetranță incompletă. Au fost comunicați vârstnici neafecți, purtători ai mutației. Indivizii homozigoți pentru mutație sunt de nedeosebit fenotipic de heterozigoți, ceea ce demonstrează că aceasta este o boală pe deplin dominantă.

### **Boala prionică ereditară (PrP arginină 217)**

Depistată la o singură familie suedeză, tabloul clinic al bolii constă în demență, urmată de ataxia membrilor, disfagie și confuzie. Histologic, degenerescențele neurofibrilare sunt remarcabile ca și în boala prionică ereditară (PrP serină 198). În această boală nu a fost demonstrată transmisibilitatea la animalele de experiență.

### **Boala prionică ereditară (PrP 144 inserție la perechea de bază)**

Acest subtip al bolii prionice ereditare evidențiază variabilitatea fenotipică remarcabilă atât la nivel clinic cât și histologic. Indivizii afectați dezvoltă (de obicei cu debut în decada a treia, a patra) o demență progresivă asociată cu combinația variabilă a ataxiei cerebeloase și dizartriei, semnelor piramidale, mioclonusului și ocazional cu semne extrapiramidale, coree și epilepsie. Demența este frecvent precedată de depresie sau comportament agresiv. Unele cazuri prezintă o afectare de lungă durată a personalității, caracterizată prin agresivitate, iritabilitate, activitate antisocială și criminală și hipersexualitate care, la unii indivizi, este prezentă de la vârsta copilăriei, cu mult înaintea apariției evidente a afecțiunii neurodegenerative. Aspectele histologice variază de la acelea ale encefalopatiei spongiforme

clasice (cu sau fără plăci amiloide PrP) la cazuri fără caracteristicile specifice ale acestei boli. În această suferință, vârsta de debut poate fi prevăzută în conformitate cu genotipul codonului polimorfic 129. Întrucât mutația inserțională patogenică survine pe alela PrP 129 metionină, există două posibile genotipuri pentru indivizi afectați: homozigoți 129 metionină sau heterozigoți 129 metionină/129 valină.

Heterozigoții au vârsta de debut cu aproximativ un deceniu mai târziu decât homozigoții. Nu a fost încă demonstrată transmiterea la animalele de experiență.

### **Alte mutații ale inserției**

Au fost descrise familii cu mutații constând în 4,5,7,8 și 9 octasecvențe extra PrP, asociate la cele 6 inserții extrasecvențe descrise mai sus. Câteva dintre aceste familii prezintă sindroame neurodegenerative atipice cu variabilitate intrafamilială marcată.

### **Testări presimptomatice și sfat genetic**

Disponibilitatea testelor genetice directe pentru formele ereditare ale acestor boli permite testarea presimptomatică a membrilor neafecți dar cu risc familial și testarea antenatală. La unele familii este posibil să se determine dacă un purtător al genei va prezenta un debut precoce sau tardiv al bolii prin genotiparea codonului 129. Cele mai multe boli prionice ereditare nu prezintă până acum argumente ale penetranței incomplete, deși experiența cu unele dintre acestea este foarte limitată. O excepție notabilă este boala prionică ereditară (PrP lizină 200) în care au fost identificați purtători de gene vârstnici neafecți. În multe privințe, sfatul genetic se aseamănă cu acela al bolii Huntington și pare logic să se adopte aceleași protocoale de sfaturi stabilite pentru această boală. Este important să se știe că efectuarea analizei genice PrP în scop diagnostic poate avea consecințe importante pentru alți membri ai familiei și, ideal pentru astfel de situații, ar trebui discutat cu familia înaintea testării. După identificarea unei mutații, familia ar trebui să fie îndrumată pentru sfat genetic, dar testarea indivizilor asimptomatici nu ar trebui efectuată până când aceștia nu și-au dat consimțământul.

### **Encefalopatia spongiformă bovină**

Această nouă boală bovină a fost prima dată recunoscută la vitele din Marea Britanie în 1986 și a căpătat rapid proporții epidemice. Studiile epidemiologice au indicat că acest ultim fapt s-a datorat obiceiului de a folosi suplimente alimentare din carcase de oi care fuseseră contaminate cu scrapie. Astfel de expuneri alimentare la prioni probabil că determină epidemii la diverse animale, incluzând printre ele encefalopatia transmisibilă a vizonului, boala paralizantă cronică a cârului, cerbului și elanului, ca și nou-recunoscuta encefalopatie spongiformă felină (a pisicii domestice). Elecția infectării în encefalopatia spongiformă bovină ca și în alte boli prionice a fost observată la nivelul sistemului nervos central și al țesutului limforeticular. Așteptata transmitere prin mușchi a fost negativă. De aceea, pare neverosimil că vitele reprezintă sau au reprezentat vreun risc de contaminare. Din 1989 s-a instituit interdicția utilizării unor resturi (deșeuri) bovine precum creierul. Totuși, a existat clar o fereastră mare de risc înainte de recunoașterea epidemiei de encefalopatie spongiformă bovină până când s-au inițiat astfel de interdicții bine definite și sigure; unele materiale infectate au putut pătrunde în circuitul alimentar uman. Dacă o astfel de expunere determină sau nu transmiterea encefalopatiei bovine mediate de serul animalelor bolnave la om, rămâne încă de determinat. Aceasta va depinde de numărul persoanelor expuse și de eficacitatea barierei interspecii



(transmiterea bolii prionice între mamifere este teoretic posibilă dar numai cu dificultate și numai după perioade lungi de incubatie). Eficacitatea barierei bovin-umane poate fi apreciată în anumită măsură utilizând experiențe pe șoarecele transgenic. Pentru moment pare puțin posibil ca encefalopatia spongiformă bovină să producă o boală epidemică la oameni, dar acest caz nu poate fi exclus în stadiul actual al situației.

## Prognostic

Toate bolile prionice recunoscute în mod curent sunt lent progresive și invariabil fatale. Nici un tratament obișnuit nu influențează evoluția. Durata bolii este de obicei măsurată în luni la cazurile sporadice de boala Creutzfeldt-Jakob, dar, la unele boli prionice ereditare, ea poate fi de 20 de ani sau peste. Îngrijirea generală, de susținere a vieții este tot ceea ce poate fi oferit în mod curent, inclusiv spitalizare în stadiile tardive. Progresele rapide în biologia moleculară a acestor afecțiuni trebuie să ducă la posibilități reale de abordare terapeutică. Asemenea abordări pot include agenți cu proprietăți de legare selectivă pentru PrP<sup>Sc</sup> sau aplicarea metodelor de țintire genetică pentru a interfera cu expresia genei PrP.

## Bibliografie

- Brown, P., Cathala, P., Raubertas, R.F., Gajdusek, D.C. and Castaigne, P. (1987). *The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature*. În: *Neurology* 37, 895-904.
- Buchanan, C.R., Preece, M.A., and Milner, R.D. (1991). *Mortality, neoplasia, and Creutzfeldt-Jakob disease in patients treated with human pituitary growth hormone in the United Kingdom*. În: *British Medical Journal* 302, 824-8.
- Cathala, F. and Baron, H. (1987). *Clinical aspects of Creutzfeldt-Jakob disease*. În: *Prions: novel infectious pathogens causing scrapie and Creutzfeldt-Jakob disease*, (ed. S.B. Prusiner and M.P. McKinley Academic Press, San Diego. pp. 467-509).
- Collinge, J. and Palmer, M.S. (1992). *Prion diseases*. În: *Current opinion in Genetics and Development* 2, 448-54. (Brief review of recent advances with recommended references).
- Collinge, J. et. al (1991) *Presymptomatic detection or exclusion of prion protein gene defects in families with inherited prion disease*. În: *American Journal of Human genetics* 49, 1351-4. (Paper describing the use of PrP gene analysis in genetic counselling).
- Collinge, J. et. al (1992). *Inherited prion disease with 144 base pair gene insertion. II: Clinical and pathological features*. În: *Brain* 115, 687-710. (Detailed description of a large kindred with inherited prion disease illustrating the marked phenotypic heterogeneity).
- Hsiao, K., et.al. (1991). *Mutation of the prion protein in Libyan Jews with Creutzfeldt-Jakob disease*. În: *New England Journal of Medicine* 324, 1091-7. (Report of cases with the codon 200 disease which accounts for the three main ethnogeographical clusters of Creutzfeldt-Jakob disease).
- Medori, R. et. al. (1992). *Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene*. În: *New England Journal of Medicine* 326, 444-9.
- Palmer, M.S. and Collinge, J. (1992). *Human prion diseases. Current Opinion*. În: *Neurology and Neurosurgery* 5, 895-901. (Short review focusing on clinical aspects).
- Prusiner, S.B. (1991). *Molecular biology of prion diseases*. În: *Science* 252, 1515-22. (Detailed review of biology of prion diseases).
- Prusiner, S.B., Collinge, J., Powell, J. and Anderton, B. (ed.) (1992). *Prion diseases of humans and animals*. Ellis Horwood, London. (A comprehensive review of current research with detailed historical reviews).

## 7.5. Boala kuru

M.P. ALPERS

(Traducerea: Inimioara Cojocarului și Virgil Apostol)

Boala kuru prezintă importanță istorică ca fiind prima encefalopatie spongiformă umană evidențiată a fi transmisibilă, deschizând astfel întreaga arie de investigații ulterioare.

## Epidemiologie

Boala kuru este o afecțiune similară cu boala Creutzfeldt-Jakob, dar cu ataxie cerebeloasă progresiv dominantă pe plan clinic față de demență. Boala Creutzfeldt-Jakob este o encefalopatie sporadică cu o incidență anuală în toată lumea de aproximativ 1/1 milion, uneori găsită sub formă de conglomerate familiale sau spațio-temporale, din care un număr mic s-a dovedit a fi iatrogene. Boala kuru este o encefalopatie transmisibilă similară, care a dobândit proporții epidemice în regiunea Okapa din Insulele de Est din Papua Noua Guinee, în care mecanismul transmiterii a fost practica locală de endocanibalism. Cazul sporadic originar care a determinat izbucnirea este presupus, din prezentările martorilor locali, să fi apărut în regiune la începutul acestui secol. Insulele erau total necunoscute de partea cealaltă a lumii până în 1930, iar contactul administrativ cu populația din Okapa nu a avut loc până în anii '50.

Când boala kuru a fost investigată de știința medicală în 1957, mortalitatea totală anuală determinată de boală era de aproximativ 200 de cazuri, cu o rată a mortalității specifice determinată de boală de 3% anual la grupurile cu incidența cea mai mare. Boala afecta femeile adulte și copiii de ambele sexe; numai 2% din cazuri în momentul primei investigații erau bărbați adulți. Rata mortalității prin boala kuru la femei a fost, la unele grupe de vârstă, de 20% anual. Studiile epidemiologice ulterioare au evidențiat o scădere bruscă a incidenței bolii kuru cu eliminarea progresivă a acesteia din grupurile de vârstă mai tânără; cei născuți după 1960 au crescut fără să prezinte boala. Modelele epidemiologice sunt explicate prin transmiterea unui agent infecțios, necontagios în mod obișnuit, prin practica endocanibalismului, care a încetat în regiune în jurul anului 1956 și care s-a sfârșit sigur în 1960; femeile, precum și copiii care le însoțeau, dar nu și bărbații, se înfruptau din organele corpului infectat la sărbătorile mortuare care se țineau în amintirea decedatului. Incidența obișnuită a bolii, de ordinul a 5 pacienți/an, toți de 40 ani sau peste, concordează cu transmiterea prin canibalism înainte de 1956 și cu o perioadă de incubatie de 40 ani sau mai mult. Se anticipează că acest focar epidemic al bolii se va sfârși. Este greu de estimat când va fi aceasta, întrucât rata declinului incidenței bolii kuru a încetinit și longevitatea populației care trăiește în regiune a crescut; dacă perioada de incubatie poate fi, în unele situații, de același ordin cu durata de viață, noile cazuri ocazionale pot continua să apară la populația vârstnică pentru încă mulți ani.

## Etiologie

Boala kuru a fost transmisă inițial la cimpanzei în 1965. Proprietățile importante ale agentului cauzal sunt încă în studiu. Ca proprietăți fizico-chimice, agentul bolii este similar cu agenții bolii Creutzfeldt-Jakob, ai sindromului Gerstmann-Sträussler-Scheinker și ai bolii scrapie cu toți congengerii săi (vezi subcapitolul 7.4).



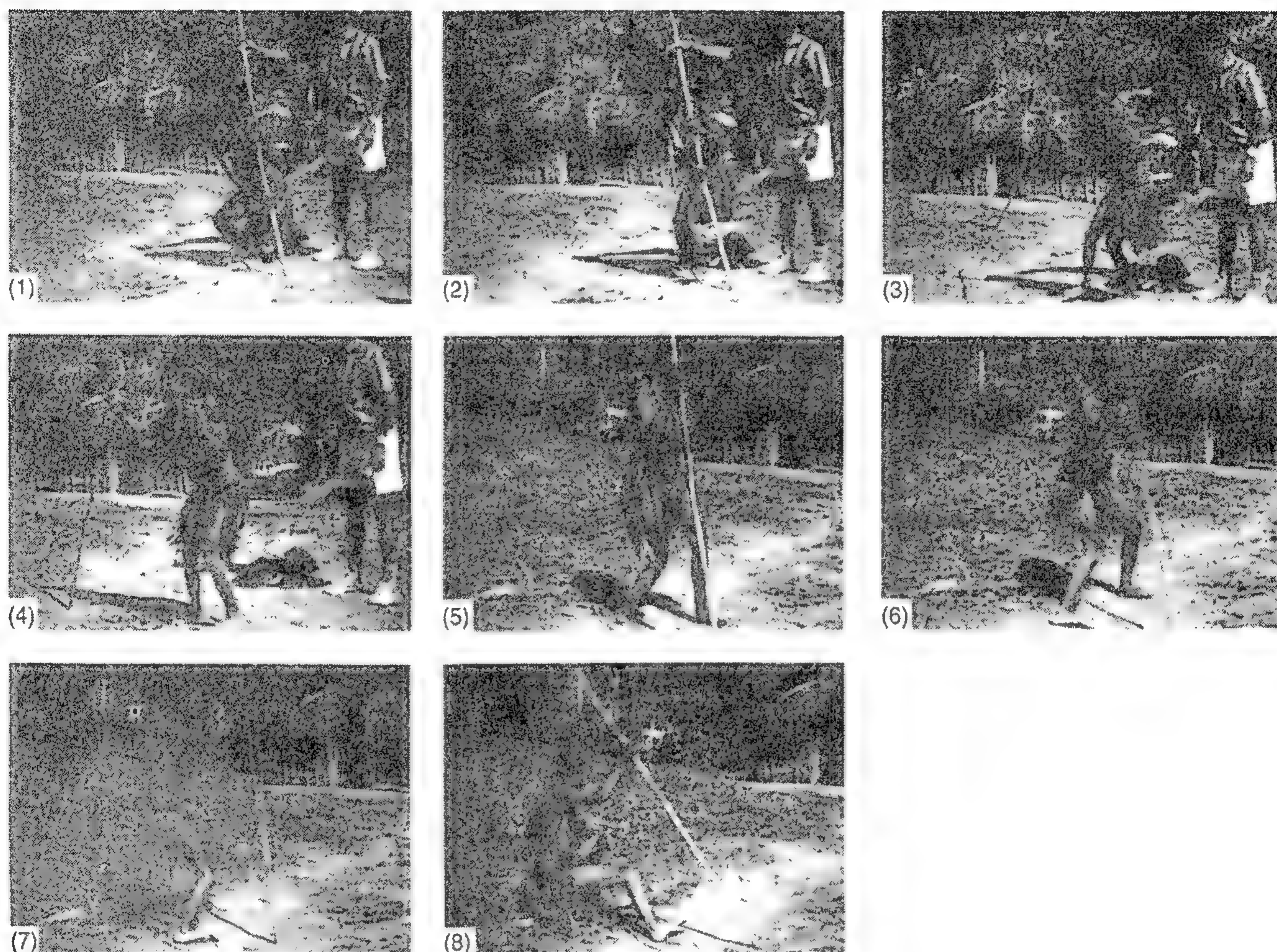


Fig. 7.5. Serii de imagini selectate dintr-o secvență de film de 16 mm a unui pacient în stadiul I al bolii kuru (umblând cu un băț). Instabilitatea posturală axială și ataxia sunt evidențiate când pacientul se ridică și menține ortostatismul. Întoarcerea, chiar și cu ajutorul unui băț, determină instabilitatea severă și pierderea echilibrului.

Perioada de incubatie se scurtează după trecerea experimentală la o nouă gazdă și poate fi profund afectată de genele gazdei; în interiorul unui singur sistem această perioadă este dependentă de doza de inoculare.

Evoluția clinică a bolii kuru a fost găsită în mod esențial aceeași la toți pacienții, fiind afectate toate vârstele. Limitele largi de vârstă au depins atât de vârsta variabilă la transmitere, cât și de variația duratei de incubatie. Transmiterea la femei, dar nu și la bărbați, pe o arie mare a vârstelor explică marea predominanță la femei printre pacienții adulți observați în trecut. De la cazurile observate la copiii mici, se știe că perioada de incubatie poate fi scurtă (în acest context, un număr mic de ani). De la pacienții rămași în observație în ultimii ani, se știe că perioada de incubatie poate fi și lungă (cel puțin de ordinul a 40 ani, deși precizări finale urmează să fie efectuate). Boala kuru nu se transmite vertical. Este postulat că primul caz în regiune a fost un caz sporadic de boală Creutzfeldt-Jakob. Cazurile ulterioare au fost dobândite prin ingestie sau prin inoculare accidentală a materialului infecțios.

Tipul de transmitere a agentului sau conformația sa proprie nativă determină forma clinică a bolii kuru; este relevant că o boală ataxică kuru-like rezultă din transmiterea iatrogenă

periferică (ca în cazul administrării hormonului de creștere) în contrast cu transmiterea iatrogenă cerebrală (ca în cazul folosirii electrozilor infectați), care produce sindromul clinic demential obișnuit al bolii Creutzfeldt-Jakob. Conformația agentului proteic ia presupusa formă kuru și induce o modificare similară în proteina prionică celulară (PrP) pentru a determina izoforma kuru infecțioasă a PrP, care se formează în interiorul aceluiași sistem al gazdei. Ca și cu alți agenți prionici, replicarea izoformei celulare normale a PrP este codificată de gene PrP ale gazdei. Modificarea în forma prionică infecțioasă implică tranziția conformațională de la  $\alpha$  helixuri la plicaturări de tip  $\beta$ , care permite polimerizarea lor și depunerea proteinelor amiloide  $\beta$ -plicaturate insolubile. Acestea pot să apară ca forme filamentare sau ca plăci bine organizate. Din câteva motive, acest stadiu final nu apare la toate cazurile de boală kuru, dar, dacă apare, sunt găsite plăci amiloide evidente descrise pentru prima dată de Klatzo.

După cum s-a prevăzut că boala este o formă dobândită a bolii prionice sau o encefalopatie amiloidă transmisibilă, nici unul din codoanele mutante în gena PrP care predispune la formele ereditare ale bolii prionice nu au fost găsite la pacienții cu boală



kuru. Totuși, nu se știe încă dacă polimorfismul în gena PrP sau alte gene ale gazdei (care modifică susceptibilitatea la boala dobândită) survine la grupul populațional Fore, făcându-l în mod particular sensibil la boala kuru.

## Anatomie patologică

Anatomia patologică a bolii kuru, ca și a bolii Creutzfeldt-Jakob, este caracterizată prin degenerare și pierdere neuronală cu balonizarea neuronilor atât la nivelul corpului celular cât și al prelungirilor, unde vacuolele apar ca modificări spongiforme, prin hipertrofie astrocitară marcată și proliferare cu glicoză, prin absența răspunsului inflamator și în circa 70% din cazuri prin depunerea plăcilor amiloide. Ultimele sunt de un tip particular cu filamente iradiind dintr-un miez central și denumite plăci kuru; ele prezintă aceeași formă atât în boala kuru, cât și în boala Creutzfeldt-Jakob. Deși plăcile sunt răspândite și numeroase la unii pacienți cu boala kuru, la alți pacienți nu există. În această boală, modificările anatomopatologice cele mai avansate sunt observate în cerebel, deși este afectat întreg creierul. Singura modificare macroscopică observată la nivelul creierului este atrofia vermisului; modificări anatomopatologice specifice nu au fost găsite în alte organe. Bolile din care face parte kuru au fost denumite encefalopatii spongiforme subacute, deși modificarea spongiformă apare secundar transmiterii experimentale și poate să nu fie găsită la toate tipurile bolii primare; în boala kuru care este o boală dobândită, modificarea spongiformă este găsită invariabil.

## Tabloul clinic

Clinic, boala este limitată la nivelul sistemului nervos central, cu efecte majore asupra sistemelor motorii, predominant cerebeloase. Caracteristica principală a afecțiunii este ataxia cerebeloasă progresivă, înrăutățire treptată care marchează evoluția clinică a bolii. Aceasta a fost împărțită în trei stadii: ambulator, sedentar și final. Există, de obicei, simptome prodromale ca cefalee, membre dureroase, dureri articulare și, mai puțin frecvent, diplopie. Debutul propriu-zis al bolii este marcat de instabilitatea axială a trunchiului și astazie, titubări și ataxia mersului (fig. 7.5). Astazia este principalul semn de diagnostic pentru progresia bolii cerebeloase cu evoluție subacută către moarte. Boala este invariabil fatală, cu durata medie de aproximativ 12 luni (cu limite de la trei luni la trei ani). Caracteristicile sale clinice nu s-au schimbat de când a fost investigată pentru prima dată.

Această boală urmează același curs la toate grupele de vârstă, dar durata medie tinde să fie mai scurtă la pacienții mai tineri. Sunt observate dismetria și tremorul cerebelos static și cinetic. Tulburările de coordonare afectează întreaga activitate motorie, incluzând mișcările globilor oculari și expresia

emoțională; strabismul poate apărea, dar nistagmusul nu este observat. Apar dizartria progresivă și disfagia. Hipotonia și scăderea forței musculare pot fi observate, dar nu se remarcă deficite motorii severe chiar și în faze terminale. Nu există tulburări de sensibilitate.

În afara semnelor cerebeloase, există elemente sugestive privind implicarea altor sisteme motorii și a disfuncției corticale. Spasticitatea și hiperreflexia cu clonus marcat sunt caracteristice fazei a doua tardive și fazei precoce a stadiului al treilea al bolii, dar reflexele plantare rămân în flexie și reflexele abdominale sunt prezente. Tulburări extrapiramidale cu atetoză, coree și, ocazional, tremurături parkinsoniene pot fi observate; de obicei, aceste semne apar în cursul unei perioade scurte din evoluția bolii, dar în puține cazuri sunt floride și persistente. În timpul fazei a treia pot fi semne diencefalice, pseudobulbare și semne de disfuncție corticală, reflexul de apucare forțată, reflexe primitive și, în unele cazuri, demență. La majoritatea pacienților care mor din cauza bolii kuru, este surprinzătoare absența demenței spre deosebire de boala Creutzfeldt-Jakob. Totuși, la un mic număr de pacienți, demența împreună cu ataxia este o componentă a tabloului clinic progresiv și aceste cazuri se aseamănă foarte mult cu forma ataxică a bolii Creutzfeldt-Jakob. Boala kuru ar fi probabil mai bine încadrată ca formă rară a bolii Creutzfeldt-Jakob. Boala Gerstmann-Sträussler-Scheinker se aseamănă mult cu boala kuru, dar are o evoluție mai lungă. În boala kuru, moartea survine prin infecții intercurrente sau prin afectare bulbară secundară severă.

## Bibliografie

- Alpers, M.P. (1968). *Kuru: implications of its transmissibility for the interpretation of its changing epidemiologic pattern*. În: *The central nervous system, some experimental models of neurological diseases*. (ed. O.T. Balley and D.E. Smith) pp. 234-51. William & Wilkins, Baltimore.
- Alpers, M.P. (1992). *Kuru*. În: *Human biology in Papua New Guinea: the small cosmos* (ed. R.D. Attenborough and M.P. Alpers), pp. 313-34. Clarendon Press, Oxford.
- Alpers, M.P. and Gajdusek, D.C. (1965). *Changing patterns of kuru: epidemiological changes in the period of increasing contact of Fore people with western civilization*. În: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 14, 852-79.
- Gajdusek, D.C. (1977). *Unconventional viruses and the origin and disappearance of the kuru*. În: *Science* 197, 943-60.
- Gajdusek, D.C., Gibbs, C.J. Jr, and Alpers, M. (1966). *Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees*. În: *Nature* 209, 794-6.
- Klatzo, I., Gajdusek, D.C. and Zigas, V. (1959). *Pathology of kuru*. În: *Laboratory Investigation* 8, 799-847.
- Prusiner, S.B. and McKinley, M.P. (ed.) (1987). *Prions: novel infectious pathogens causing scrapie and Creutzfeldt-Jakob disease*. În: *Academic Press*, San Diego.
- Prusiner, S., Collinge, J., Powell, J and Anderton, B. (ed.) (1992). *Prion disease of humans and animals*. Ellis Horwood, London.



## 8. Boli transmise genetic

P.K. THOMAS

(Traducerea: Mădălina Stanciu și Virgil Apostol)

Există numeroase tulburări neurologice care sunt transmise genetic, precum și altele la care se poate detecta o predispoziție genetică. Tulburările moștenite ale sistemului extrapiramidal, ale nervilor periferici și ale mușchilor, precum și aminoaciduriile care sunt asociate cu tulburări neurologice sunt discutate în alt capitol, ca și predispoziția genetică în etiologia unor boli cum sunt anomaliile de dezvoltare ale sistemului nervos, epilepsia, migrena, boala Alzheimer și scleroza multiplă.

### Ataxiile ereditare

Clasificarea ataxiilor ereditare este o problemă controversată. În unele boli în care există o bază metabolică cunoscută poate apărea o degenerare spinocerebeloasă. În această categorie poate fi inclusă abetalipoproteinemia, ataxia telangiectazică și xeroderma pigmentosum. Majoritatea degenerărilor cerebeloase și spinocerebeloase moștenite nu au o cauză cunoscută până în prezent. În general, aceste tulburări pot fi împărțite în cele cu debut precoce (sub vârsta de 20 de ani), care, de obicei, se transmit autosomal recesiv (exemplul cel mai comun este ataxia Friedreich) și cele cu debut tardiv care sunt cel mai adesea transmise dominant.

### Ataxiile ereditare cu debut precoce

#### *Ataxia Friedreich*

Această afecțiune este un exemplu de degenerare spinocerebeloasă. Elementul dominant îl constituie ataxia progresivă care debutează în copilărie sau adolescență. Boala este moștenită ca o trăsătură autosomală recesivă și atinge în mod aproximativ egal persoane de ambele sexe. Gena purtătoare a fost localizată pe brațul lung al cromozomului 9 în regiunea q<sub>13</sub>-q<sub>21</sub>. Leziunea constă în degenerarea celulelor ganglionare mari din rădăcina posterioară, însoțită de pierderea fibrelor mari mielinizate din nervii periferici și de degenerarea coloanelor posterioare. Degenerarea este, de asemenea, evidentă în coloana Clarke, în tracturile spinocerebeloase și în căile corticospinale. Se observă o pierdere de grad variabil a celulelor Purkinje din cerebel.

Vârsta medie a debutului este 11-12 ani. Simptomul de debut este aproape invariabil o ataxie a mersului, deși deformări ale piciorului sau ale coloanei vertebrale pot să apară anterior ataxiei. La început, ceea ce se poate observa este că mersul copilului devine greoi, că acesta are tendința să se împiedice și să cadă cu ușurință. Pe măsură ce boala progresează, mersul devine mai lipsit de siguranță și mai neregulat. Pacientul merge legănat, cu o bază de susținere largă. Implicarea membrilor superioare apare mai târziu, la început sub forma unei lipse de îndemânare pentru mișcările fine, iar ulterior pentru toate mișcările. Devine evidentă o tremură intențională grosolană. Și trunchiul este afectat, corpul executând mișcări oscilante atunci când nu este sprijinit în poziție șezândă sau în picioare. Uneori apare și o tremură regulată a capului (titubație). În circa un sfert din

cazuri apare nistagmusul. Se instalează dizartria de tip cerebelos care uneori poate fi atât de gravă încât vorbirea este ininteligibilă.

La început nu se remarcă scăderea forței musculare, dar ea se intensifică o dată cu evoluția bolii, începând cu membrele inferioare și afectând mai târziu membrele superioare. Aceasta este rezultatul degenerării căilor corticospinale, severitatea fiind variabilă de la caz la caz. Răspunsul la stimularea plantară devine în extensie dar tonusul nu este, de obicei, crescut din cauza tulburărilor care se dezvoltă în fibrele aferente de la fusurile musculare. Poate exista o atrofie moderată a masei musculare din regiunea anterioară a gambei și a mușchilor mici de la mâini determinată de pierderea celulelor din cornul anterior al măduvei. Funcțiile emonctorii nu sunt afectate.

Pierderea celulelor ganglionare mari din rădăcina posterioară duce la deteriorarea simțului mioartrokinetic, a percepției vibrațiilor și, într-o oarecare măsură, a sensibilității la presiune, la început distal, la membrele inferioare. Afectarea simțului proprioceptiv determină o suprapunere a unui element senzorial în cursul ataxiei cerebeloase. Reflexele tendinoase sunt diminuate sau lipsesc.

În afară de un nistagmus ocazional, mișcările oculare sunt de obicei nemodificate. Pupilele nu sunt afectate. În aproximativ o treime din cazuri apare atrofia optică și 10% dintre pacienți prezintă surditate sensori-neurală.

Deformările scheletice sunt asociate în mod frecvent, în special deformările piciorului (pes cavus, pes equinovarus), ca și cifoscolioza. În stadiile tardive apar contracturi ale genunchilor. Electrocardiografia pune în evidență inversarea undelor T și hipertrofie ventriculară la aproape 70% dintre pacienți. Ecocardiografia sugerează prezența unei cardiomiopatii hipertrofice obstructive, dar aceste elemente nu sunt specifice, iar electrocardiograma este mai sensibilă în detectarea cardiomiopatiei. Modificările electrocardiografice apar precoce în cursul bolii și tind să nu fie asociate cu simptome corespunzătoare. Insuficiența cardiacă apare tardiv și este accelerată de aritmiile supraventriculare.

Deși demența progresivă nu este una dintre trăsăturile bolii, în unele cazuri se observă o inteligență scăzută. Incidența diabetului zaharat se constată la 10% dintre pacienții cu ataxie Friedrich.

Boala are un caracter lent progresiv, vârsta cea mai obișnuită a decesului fiind spre sfârșitul celui de-al patrulea deceniu de viață. Deformările picioarelor și ale coloanei vertebrale pot necesita corectare ortopedică. În cele din urmă, pacienții nu mai pot părăsi patul iar decesul survine, de obicei, ca urmare a unei infecții intercurrente și a insuficienței cardiace asociate.

### *Alte ataxii ereditare cu debut precoce*

O altă afecțiune, genetic diferită dar asemănătoare ataxiei Friedreich, are un prognostic mai benign. Vârsta de debut este aceeași, și aici transmisiunea se face în mod autosomal recesiv, dar reflexele osteotendinoase sunt păstrate și nu există anomalii cardiace asociate sau diabet. Alte boli rare din această categorie de ataxii includ sindromul Ramsay Hunt caracterizat printr-o asociere



a unei degenerări spinocerebeloase cu epilepsia mioclonică și o degenerare cerebeloasă care este acompaniată de hipogonadism.

### Ataxiile ereditare cu debut tardiv

Această categorie de afecțiuni, dintre care cea mai cunoscută este atrofia cerebeloasă tardivă Marie, include cazuri de ataxie ereditară în care debutul survine mai târziu decât în ataxia Friedreich, simptomele evoluând în cursul deceniilor 3 și 4 de viață, sau chiar mai târziu. Este limpede că Marie a adunat laolaltă afecțiuni care constituie un grup heterogen, dar descrierea pe care a făcut-o subliniază mai bine diferența dintre categoria de ataxii ereditare tardive și cea care include ataxiile instalate precoce.

### Ataxia cerebeloasă dominant autosomală

Aceasta cuprinde grupul principal de tulburări ataxice ereditare cu debut în perioada adultă a vieții. Vârsta la debut se situează între 30 și 50 de ani și există o oarecare confuzie în ceea ce privește diagnosticul. O mare parte din această confuzie izvorăște din variabilitatea simptomatologiei clinice între bolnavii din aceeași familie și cei din familii diferite, astfel încât s-a afirmat că există numeroase boli separate. În cazul ataxiei spinocerebeloase de tip I (SCA 1), analiza de asociere a localizat gena în zona 6p22–p23. În această regiune a fost identificată la persoanele afectate o expansiune trinucleotidică repetată, alela anormală cea mai lungă fiind observată în cazurile cu debut juvenil. În alte tulburări, anomalia genetică este localizată pe cromozomul 12q23–q24 (SCA 2), sau 14q24–q31 (SCA 3), în timp ce în cazul altor familii aceste trei tipuri de asociere a locusurilor genetice au fost excluse. Apariția unei ataxii cerebeloase lent progresive, constând din dizartrie, tremurătură intențională a membrilor superioare și un mers de tip ataxic sunt trăsăturile clinice principale. Acești pacienți prezintă însă și alte manifestări clinice, inclusiv demență, atrofie optică, oftalmoplegie și rigiditate extrapiramidală, care apar în diferite combinații. Boala Machado-Joseph, degenerarea cerebeloasă transmisă dominant, este caracterizată de o asociere cu oftalmoplegie și alte elemente. Ea a fost descrisă la o familie portugheză originară din Azore iar anomalia genetică se află în zona 14q24–q31 (SCA 3). Din punct de vedere patologic, aceste ataxii cerebeloase transmise dominant (SCA 3) sunt considerate a fi identice cu atrofia olivo-ponto-cerebeloasă, deși este clar că modificările neuropatologice sunt mai mari și că tipul de modificare neuropatologică variază și între membrii afectați ai aceleiași familii.

### Alte degenerări cerebeloase cu debut tardiv

O degenerare cerebeloasă corticală tardivă care apare în jurul vârstei de 50 de ani a fost identificată de Marie, Foix și Alajouanine. Ea este caracterizată de o ataxie predominant de mers și truncanță asociată degenerării vermisului cerebelos. S-au descris și degenerări cerebeloase cu debut tardiv, moștenite dominant, cum este cea asociată cu surditate și mioclonii. În multe cazuri, ataxia cerebeloasă cu debut tardiv, în special cea fără oftalmoplegie sau atrofie optică, este, probabil, de natură nongenetică.

### Paraplegia spastică ereditară

Paraplegia spastică ereditară poate fi clasificată în forma “pură” (boala Strümpell) și în cazuri în care coexistă o varietate de

manifestări. În boala Strümpell, transmiterea se face autosomal dominant sau autosomal recesiv. Boala poate debuta în copilărie, sau chiar în cursul primului an de viață, sub forma unei dezvoltări motorii întârziate. În alte cazuri, debutul survine în cursul vieții adulte. Din cauza spasticității și a slăbiciunii membrilor inferioare bolnavii au dificultăți la mers. Reflexele osteotendinoase sunt exagerate iar răspunsul plantar este în extensie. În cazurile cu debut precoce pot apărea deformări ale piciorului. Unii dintre pacienți prezintă un grad moderat de ataxie cerebeloasă și deficiențe senzoriale de tip columnar posterior. Boala progresează lent și poate afecta ulterior membrele superioare. Pot să apară incontinență urinară sau micțiuni precipitate. Din punct de vedere anatomopatologic există o degenerare a căilor corticospinale din cordoanele laterale ale măduvei spinării și o oarecare pierdere de fibre la nivelul fasciculelor gracilis din cordoanele dorsale.

În ceea ce privește tratamentul, în cazurile în care spasticitatea este gravă, se poate administra baclofen sau dantrolen pe cale bucală, ceea ce poate ușura într-o oarecare măsură simptomele. Administrarea intratecală de baclofen cu ajutorul unei pompe este utilă în anumite cazuri. De asemenea, administrarea de propantelin poate ameliora problemele urinare. Uneori este necesară o corectare chirurgicală a deformărilor piciorului.

Tulburări genetice în cadrul cărora este asociată o paraplegie spastică cu alte manifestări clinice includ sindromul Sjögren-Larsson, o afecțiune transmisă recesiv, care asociază ihtioză congenitală și oligofrenie și care debutează precoce cu paraplegie spastică, precum și tulburarea ereditară transmisă mai ales dominant în care paraplegia este asociată cu amiotrofie distală a membrilor, asemănătoare atrofiei musculare peroniere.

## Tulburările metabolismului lipidic

### Neurolipidozele

Lipidozele constituie un grup de tulburări caracterizate prin acumularea intracelulară de diferite lipide. Unele afectează în mod predominant sistemul nervos, în timp ce altele interesează mai ales sistemul reticulo-endotelial, dar pot afecta concomitent și țesuturile nervoase. Aceste manifestări sunt clasificate în funcție de tipul de lipide care este depozitat.

### Boala Niemann-Pick

Această afecțiune constă dintr-un grup de patru tulburări ereditare transmise recesiv caracterizate prin acumularea de lipide în “celule spumoase” din sistemul reticulo-endotelial. În tipurile A și B se acumulează sfingomielină, ca urmare a unui deficit de sfingomielinază, a cărei genă se află pe cromozomul 11. În tipul A apar, în primele 6 luni de viață, deteriorare mintală progresivă, paralizie hipotonică și hepatosplenomegalie, care duc la existus înainte de vârsta de 3 ani. În 50% din cazuri se constată la examenul fundului de ochi o pată de culoare roșie-cireșie în zona maculară. Tipul B nu afectează sistemul nervos. Tipurile C și D sunt asemănătoare tipului A, dar materialul care este depozitat constă din colesterol și lipide neutre. Activitatea sfingomielinazei este normală.

### Lipidoza glucozil-ceramidică (Boala Gaucher)

Există trei variante, toate fiind moștenite recesiv și caracterizate prin hepatosplenomegalie asociată acumulării de glucozil-ceramidă în histiocyte, ca urmare a deficitului enzimatic de



glucocerebrozidază. Tipul 1, cu debut în viața adultă, nu afectează sistemul nervos, dar tipurile 2 și 3 care debutează în copilărie și în adolescență, caracterizate de un progres mai rapid, sunt însoțite de afectarea considerabilă a creierului.

### **Gangliozidozele**

Acestea includ un grup de tulburări moștenite, transmise recesiv, caracterizate de o combinație de demență progresivă, epilepsie și pierdere a vederii. Tulburările sunt datorate unei degradări deficitare a gangliozidelor. Există câteva gangliozidoze GM1, care sunt rezultatul unui deficit moștenit al *beta*-galactosidazei. În forma infantilă, în care gena defectă se găsește pe cromozomul 3p14.3, există o depozitare generalizată de gangliozide GM1 care afectează creierul, viscerele, și scheletul. Debutul coincide cu nașterea sau are loc în perioada copilăriei precoce și manifestarea inițială este o deficiență de creștere asociată cu hepatosplenomegalie. Ulterior devine evidentă deteriorarea motorie și mintală și se poate constata prezența unei pete de culoare roșie-cireșie la nivelul maculei, consecința degenerării retiniene. Anomaliile scheletului, inclusiv trăsături faciale anormale, au făcut ca această afecțiune să fie denumită și "sindrom pseudo-Hurler". Decesul survine înainte de vârsta de 3 ani. Există și o variantă cu debut în perioada adolescenței.

Gangliozidozele GM2 implică depozitarea de gangliozide GM2 mai ales în sistemul nervos. Într-o primă variantă, denumită boala Tay-Sachs, tulburările debutează din primele 6 luni de viață. Boala se observă mai frecvent la evreii Askenazi. La început se observă o întârziere în dezvoltare, urmată de demență progresivă, hipotonie și pierderea vederii. Ulterior apar crize epileptice și în final se instalează o spasticitate generalizată. Moartea survine, de obicei, în al patrulea an de viață. Tulburarea este determinată de un deficit de hexozaminidază A și gena purtătoare este localizată pe cromozomul 15q23-q24. Determinări efectuate pe probe de ser permit să se stabilească existența stării de purtător și în unele țări s-au efectuat programe de triaj în masă în acest scop. De asemenea, este posibil diagnosticul antenatal prin amniocenteză. Nu există tratament specific. Tipul 2 de boală (boala Sandhoff) este similar din punct de vedere clinic dar implică o deficiență combinată de hexozaminidază A și B. Există și o formă cu debut juvenil, precum și fenotipuri care se prezintă sub forma atrofiei musculare spinale, a degenerării spinocerebeloase sau a unui sindrom distonic. Gena este localizată pe cromozomul 5q13.

### **Lipofuscinoza ceroidă neuronală**

Sub această denumire sunt grupate un număr de tulburări rare caracterizate prin combinații diverse de degenerare retiniană, demență progresivă, epilepsie, spasticitate și ataxie. Debutul poate fi în copilărie (Santavuori), în perioada prepuberală (Jansky-Bielschowsky), juvenil (Spielmeyer-Vogt), sau în perioada adultă (Kufs). Manifestările sunt cunoscute sub un mare număr de denumiri. Astfel, cazurile din perioada prepuberală și juvenilă sunt denumite cu termenul colectiv de boala Batten. În aceste cazuri se observă depozitarea de lipopigment în neuroni, dar baza moleculară a tulburărilor nu a putut fi determinată. Gena pentru forma juvenilă este localizată pe cromozomul 16p12.1.

### **Leucodistrofiile**

Aceste tulburări sunt caracterizate printr-o dezintegrare difuză a substanței albe din sistemul nervos central și uneori de o demielinizare segmentară a nervilor periferici. Corpurile celulare ale neuronilor sunt în general cruțate, deși atât teaca de mielină, cât și axonii arată zone de distrucție (observate în substanța albă).

### **Leucodistrofia metacromatică (lipidoza sulfatidică)**

Varianta cea mai frecventă este cea care se manifestă în perioada infantilă tardivă – din al treilea an de viață. Debutul este caracterizat de scădere de forță și ataxie la nivelul membrelor. Ulterior se instalează o demență progresivă, pot apărea crize epileptice și, în unele cazuri, atrofie optică. Reflexele osteotendinoase pot fi diminuate la pacienții la care implicarea nervilor periferici este importantă. Viteza de conducere prin nervi este scăzută. Decesul poate surveni după o evoluție de câteva luni, dar uneori boala poate dura 5–6 ani. În faza terminală se constată demență, tetraplegie spastică și adesea pierderea vederii.

Termenul de leucodistrofie metacromatică este explicat prin prezența în țesuturile afectate a galactosil-sulfatidei care se colorează metacromatic cu coloranți cum este violetul de cresyl și albastrul de toluidină. Substanța poate fi pusă în evidență în celule din urina proaspătă precum și în celulele Schwann și macrofage obținute prin biopsia nervilor periferici sau din peretele rectal. Gena afectată se găsește pe cromozomul 22q13–13qter iar transmiterea se face autosomal recesiv, fiind cauzată de o deficiență de aril-sulfatază A. Deficitul poate fi pus în evidență pe leucocite.

Se observă și forme juvenile și adulte de leucodistrofie metacromatică, dar acestea sunt rare. Diagnosticul prenatal prin amniocenteză, precum și testul activității aril-sulfatazei pe fibroblaștii din lichidul amniotic sunt posibile, în toate formele bolii. Sunt cunoscute și variante determinate de asocierea deficitului de aril-sulfatază cu deficitul proteinei activatoare.

### **Leucodistrofia celulelor globoide (boala Krabbe)**

Numele bolii este dat de prezența unor celule de dimensiuni mari, multinucleate, care conțin galactozilceramidă și care se găsesc în zonele unde s-a produs deteriorarea substanței albe. Boala se manifestă de la vârsta de 2–3 luni sub forma unei întârzieri în dezvoltare. Regresia devine apoi evidentă și se constată pierderea reflexelor osteotendinoase. Pe măsură ce boala progresează apare hipertonia generalizată, asociată cu diferite tipuri de crize epileptice și pierderea vederii. Decesul survine cel mai adesea în cursul primului an de viață, uneori în al doilea. Cazurile cu debut tardiv sunt rare.

Nervii periferici sunt și ei afectați; biopsiile pun în evidență demielinizare segmentară și incluzii în celulele Schwann. Viteza de conducere prin nervi este scăzută.

Transmiterea acestei tulburări se face în mod autosomal recesiv și se datorează unei deficiențe de galactosilceramid-*beta*-galactozidază. Gena purtătoare este localizată pe cromozomul 14q21–q31. Deficiența poate fi pusă în evidență pe leucocite sau ser.

### **Adrenoleucodistrofia și adrenomieloneuropatia (a se vedea capitolul 10)**

În cadrul marelui grup de tulburări care se însoțesc de demielinizare întinsă în creier, și care debutează în copilărie, cazurile de adrenoleucodistrofie constituie un subgrup separat prin modul de transmitere, și anume prin cromozomul X, ca și prin asocierea cu insuficiență suprarenală, cu simptome care se aseamănă cu cele din boala Addison. Gena afectată se află pe cromozomul Xq28. Băieții afectați prezintă o demență progresivă,



orbire corticală, ataxie și un deficit motor spastic al membrelor. Uneori boala se prezintă ca o mieloneuropatie. Fetele care sunt purtătoare pot să prezinte o parapareză spastică moderată sau insuficiență suprarenală.

### *Alte tulburări demielinizante rare*

Boala Pelizaeus-Merzbacher este o boală transmisă recesiv, legată de cromozomul X, care apare în copilăria mică. Gena implicată se află pe cromozomul Xq22. Băieții prezintă ataxie și spasticitate. Tulburarea se datorează unei producții defectuoase a proteolipidelor în mielina centrală. Boala Canavan apare, de asemenea, în prima copilărie, se transmite autosomal recesiv și duce la deteriorare mintală progresivă și megalencefalie asociate cu degenerescența spongioasă a substanței albe. Boala este consecința unei deficiențe de aspartoacilază. Copiii afectați prezintă o eliminare crescută de acid N-acetilaspatic. Este posibil să se stabilească un diagnostic prenatal.

### **Boala Fabry (deficitul de *alfa*-galactosidază A)**

Această afecțiune, cunoscută sub numele de angiokeratoma corporis diffusum, este determinată de o tulburare a metabolismului glicosfingolipidelor. Glicosfingolipidele neutre sunt depozitate în diverse țesuturi ca urmare a unei deficiențe de enzimă *alfa*-galactosidază A. Boala se moștenește recesiv prin cromozomul X și gena implicată se găsește pe cromozomul Xq21.33-q22. Băieții hemizigoți afectați prezintă o neuropatie periferică ce se manifestă sub forma unor dureri severe în extremități, adesea cu debut în copilărie. Apar și leziuni cerebrovasculare, infarcte sau hemoragii cerebrale. Simptomele nonneurologice includ opacifierea corneei, leziuni punctiforme angiectazice la nivelul trunchiului inferior, al feselor și părților superioare ale coapselor, precum și leziuni cardiace și renale. Fetele heterozigote pot să prezinte manifestări ușoare, cel mai adesea sub forma opacificărilor corneene.

### **Deficiența lipoproteică ereditară**

Deficitul ereditar de lipoproteine cu densitate înaltă (boala Tangier) poate determina apariția unei neuropatii periferice.

Abetalipoproteinemia ereditară (boala Bassen-Kornzweig) este o tulburare moștenită recesiv în cadrul căreia poate apărea o degenerare spinocerebeloasă cu manifestări care se aseamănă celor din ataxia Friedreich. Alte manifestări ale acestei boli rare includ malabsorbție intestinală, degenerare pigmentară retiniană și prezența de acantocite în sângele periferic. În afară de absența lipoproteinelor serice cu densitate joasă, nivelul colesterolului seric este și el substanțial redus. Există indicații că apariția leziunilor neurologice poate fi prevenită prin administrarea de vitamină E, a cărei absorbție din intestin este deficitară. S-a descris și o degenerare spinocerebeloasă la persoanele homozigote pentru hipobetalipoproteinemia ereditară, o afecțiune diferită din punct de vedere genetic.

### **Deficitul izolat de vitamină E**

Un sindrom spinocerebelos asemănător ataxiei Friedreich a fost descris recent ca o consecință a deficitului de vitamină E, în absența malabsorbției generalizate de grăsimi. Mecanismul precis al acestei tulburări nu a fost încă stabilit. Transmiterea se face

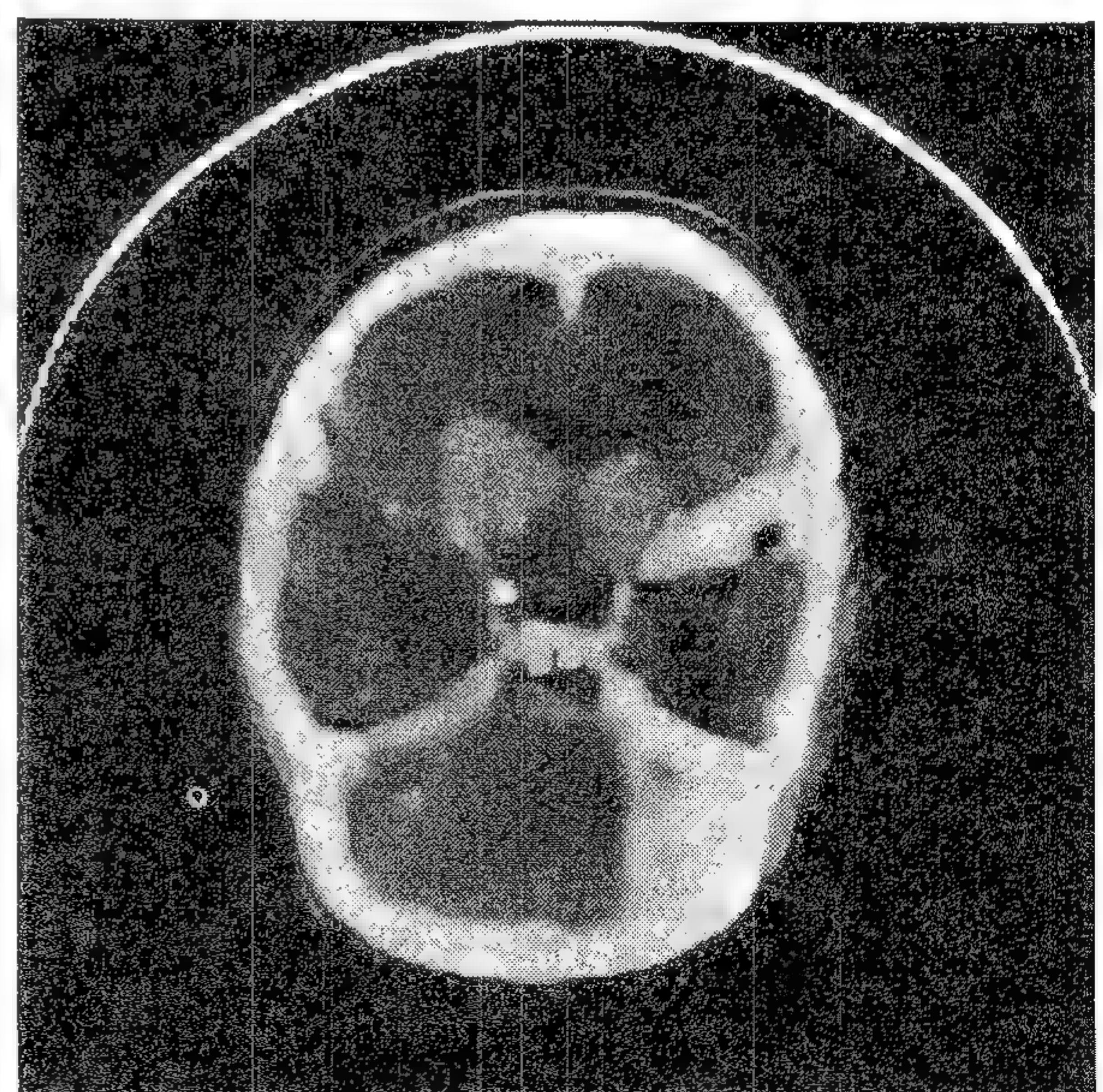
autosomal recesiv și gena se găsește pe cromozomul 8q. Tratamentul constă în administrarea de vitamină E.

## **Sindroamele neurocutanate**

Această categorie cuprinde un număr de afecțiuni care asociază unele anomalii cutanate unor varietăți de tulburări neurologice.

### **Neurofibromatoza**

Există două forme majore ale bolii, ambele fiind transmise autosomal dominant. Gena pentru neurofibromatoza de tip 1 (NF1, boala von Recklinghausen) se găsește pe brațul lung proximal al cromozomului 17, la q11.2. Produsul genei, neurofibromina, face parte din familia de proteine care activează GTP-aza. Afecțiunea se manifestă cu un mare număr de simptome, cele mai caracteristice fiind apariția unor zone focale de hiperpigmentare cutanată (de culoarea cafelei cu lapte), a neurofibroamelor multiple și a nodulilor Lisch la nivelul irisului. Pigmentarea zonelor axilare și inghinale este frecventă. Fibroamele cutanate sunt de dimensiuni variabile și pot fi extrem de numeroase. Uneori se dezvoltă neuroame gigante plexiforme care conțin mari cantități de țesut neurofibromatos subcutanat. Pot să apară neurofibroame plexiforme masive în mediastin, pelvis, sau în spațiul retroabdominal, ca și tumori cervicale paraspinale și astrocitoame ale nervului optic, cerebelului sau ale trunchiului cerebral. Modificări maligne au loc într-un număr mic de neurofibroame periferice. În circa 10% din cazuri se observă deficit mintal datorat disgeneziei corticale difuze. Alte manifestări ale bolii includ glaucom congenital, feocromocitom, deformări ale coloanei vertebrale, fracturi patologice ale oaselor extremităților cu sudură imperfectă și formarea de pseudoartroze și gigantism local al membrelor. Neurofibroamele sunt formate din celule Schwann proliferate și fibroblaști într-o matrice colagenică străbătută în mod neregulat de fibre nervoase.



**Fig. 8.1.** Tomografie computerizată care arată neurinoame acustice la o pacientă cu neurofibromatoză de tip 2. Bolnava prezenta și un astrocitom al măduvei toracice.



Majoritatea cazurilor de neurofibromatoză de tip 1 nu necesită tratament. Neurofibroamele care determină simptome de presiune pot fi excizate iar altele justifică îndepărtarea din motive cosmetice. Expansiunea rapidă a unei tumori, apariția durerii și semnele de deficit neurologic sugerează malignizarea, care survine mai frecvent la adolescenți sau la adulții tineri. Instalarea hipertensiunii fac necesare investigații pentru eventuala decelare a feocromocitomului, iar deformările coloanei vertebrale pot necesita intervenții ortopedice. Produsul genei, merlina, este omologă cu proteinele de pe interfața membrană plasmatică/citoschelet. Gena pentru neurofibromatoza de tip 2 (NF2, sau neurofibromatoză centrală) se află pe cromozomul 22 la q12.2. Această formă de neurofibromatoză este caracterizată în special de neurinoame acustice bilaterale (fig.8.1). Tumorile se pot dezvolta și la nivelul altor nervi cranieni sau al rădăcinilor medulare, precum și paraspinal. Pot, de asemenea, să apară și gliome sau meningioame. O altă caracteristică a bolii o constituie apariția de opacități subcapsulare lenticulare posterioare de tip juvenil.

Neurofibromatoza segmentară, care afectează doar o parte a corpului, poate fi datorată unei mutații somatice.

### Scleroza tuberoasă (boala Bourneville, epiloia)

Caracteristicile acestei afecțiuni sunt întârziere în dezvoltarea mintală, epilepsia și apariția unor leziuni cutanate specifice. Transmiterea se face dominant, dar poate fi transmisă și de persoane care sunt asimptomatice, și care au doar semne minime ale bolii. Cazurile izolate sunt frecvente, reprezentând 80–90% din totalul cazurilor. Este probabil că multe din acestea reprezintă mutații noi, în timp ce altele sunt transmise de purtătorii de genă care au doar manifestări lipsite de importanță. Heterogenitatea genetică a fost bine stabilită, existând locus-uri separate pe cromozomul 9 (TSC1) și 16p13.3 (TSC2). Gena pentru scleroza tuberoasă de tip 2 (TSC2) a fost identificată, iar produsul ei, denumit tuberină, are structura unei proteine activatoare a GTP-azei.

Leziunile cutanate cele mai precoce sunt zone de depigmentare foliacee neregulate care apar pe trunchi. Aceste zone sunt ușor de identificat când sunt examinate cu lampa Woods (iluminare ultravioletă). Adenomul sebaceu este un al doilea tip de leziune cutanată care apare pe obraji și pe frunte, având o repartizare "în formă de fluture" (fig.8.2). Apar multipli negi cutanați de dimensiuni mici, care din punct de vedere histologic sunt fibromatoși și nu adenomatoși. În cele din urmă un aspect "peticit" se dezvoltă pe porțiunea inferioară a trunchiului posterior, caracterizat de un aspect rugos al pielii, cu o colorație gălbuie, aspect care a fost asemănat cu pielea de rechin.

Modificările cerebrale constau în retardare mintală cu debut în copilărie. Aceasta poate fi statică, sau poate evolua lent, afectând în mod progresiv funcțiile cognitive, adesea în asociere cu tulburări de comportament. Pot apărea manifestări epileptice cu crize recurente de tip focal sau generalizate, atât la bolnavii cu tulburări mintale cât și la cei cu o dezvoltare intelectuală normală. Leziunile cerebrale, care pot fi puse în evidență prin tomografie computerizată sau rezonanță magnetică, sunt caracterizate de prezența unor mase nodulare sau tuberoase care conțin celule gliale proliferate și neuroni deformați de dimensiuni mari. Aceste leziuni se pot calcifica. Ele sunt diseminate în tot cortexul cerebral și se întind și în ventriculi unde dau un aspect particular pe pneumoencefalogramă (aspect comparat cu scurgerea de ceară de la lumânare). Uneori, din aceste leziuni, iau naștere gliome.

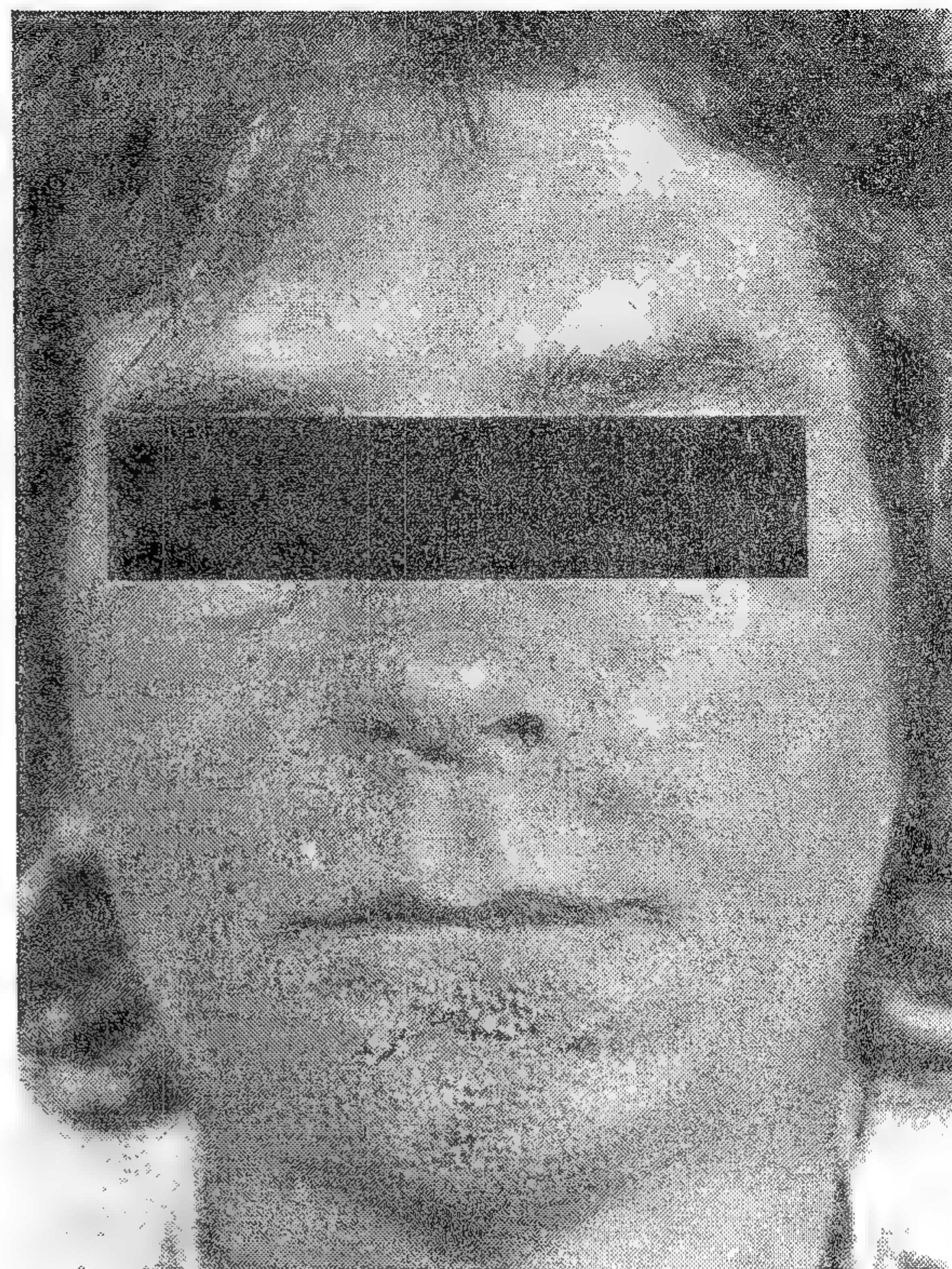


Fig. 8.2. Adenoame sebacee la un pacient cu scleroză tuberoasă.

Pot fi, de asemenea, prezente tumori retiniene denumite facoame, și uneori se dezvoltă și rabdomioame cardiace, precum și hamartoame pulmonare și renale. Se poate asocia și boala renală polichistică.

Tratamentul constă în controlul epilepsiei și al tulburărilor mintale și de comportament. Multe din cazurile grave necesită instituționalizare.

### Hemangioblastoza cerebeloretiniană (boala von Hippel-Lindau)

Această afecțiune determină apariția de tumori vasculare la nivelul retinei și în sistemul nervos central, cel mai adesea în cerebel și măduvă. Transmiterea se face în mod autosomal dominant. Gena afectată se află pe cromozomul 3p26–25.

Leziunile retiniene constau din malformații vasculare angiomatoase, în timp ce leziunile cerebeloase sunt hemangioblastoame, frecvent de tip chistic, care se pot dezvolta lent ca o tumoare cerebeloasă, în care caz tratamentul chirurgical poate fi necesar. Astfel de tumori pot fi asociate cu policitemie, determinată de producția tumorală de eritropoietină sau de substanțe similare. Hemangioblastoamele pot să se dezvolte și în măduvă, dar numai rareori în emisferele cerebrale.

Pielea nu este afectată, dar alte țesuturi, în afara sistemului nervos, pot fi implicate, hemangioblastoame putând apărea în pancreas, rinichi și glandele suprarenale, asociate cu prezența unor chisturi multiple. Pot să apară și hipernefroame.

Trebuie subliniat aici că majoritatea hemangioblastoamelor cerebeloase nu sunt de natură genetică.



### Ataxia telangiectazică (sindromul Louis-Bar)

Includerea acestei tulburări printre sindroamele neuro-cutanate este determinată de coincidența unei degenerări cerebeloase progresive cu leziunile vasculare cutanate. Transmiterea se face autosomal recesiv iar gena este localizată pe cromozomul 11q22.3-q23.1. Ataxia debutează în fragedă copilărie, iar apraxia oculomotorie și coreoatetoza începe mai târziu. Telangiectazia conjunctivală este prezentă aproape de la început, devenind evidentă ulterior la nivelul feței și la încheieturile membrelor. Unii dintre pacienți prezintă o deficiență de imunoglobuline și fac infecții recurente, iar apariția malignizărilor poate complica tabloul clinic. În culturile de fibroblaști cutanați poate fi demonstrat un defect de reparare a ADN după expunere la radiația X. Copiii afectați nu mai pot merge în jurul vârstei de 12 ani, decesul survenind în cursul celui de-al doilea sau al treilea deceniu de existență.

### Epilepsiile mioclonice ereditare

(a se vedea și capitolul 10)

Există un număr de tulburări în cadrul cărora crize epileptice generalizate cu mioclonii sunt asociate cu o degenerare neurologică progresivă care are la bază o anomalie genetică.

### Boala cu corpi Lafora

Aceasta este forma cel mai clar definită de epilepsie mioclonică progresivă. Boala constă dintr-o combinație de crize epileptice majore, mioclonus și demență progresivă. Debutul are loc în copilăria târzie sau la începutul adolescenței, moartea survenind, de obicei, înainte ca bolnavul să atingă vârsta adultă. Mai târziu în cursul bolii pot apărea semne cerebeloase. Caracteristică este prezența corpiilor de incluziune intracelulari în neuronii din cortexul cerebral și în nucleii dințiști din cerebel. Aceste incluziuni pot, de asemenea, să fie observate în ficat, în mușchii scheletului, de unde se pot recolta cu ușurință biopsii în vederea stabilirii diagnosticului. Corpii Lafora sunt constituiți din poliglucosan. Boala este cauzată de o genă care se transmite autosomal recesiv. Tratamentul este dirijat în sensul controlului epilepsiei.

Există și alte tulburări mai puțin bine caracterizate, cu o evoluție mai îndelungată, în cadrul cărora epilepsia și miocloniile sunt asociate cu ataxia. Printre acestea se numără ataxia mioclonică progresivă (sindromul Ramsay-Hunt) și epilepsia familială progresivă de tip Unverricht-Lundborg (mioclonia baltică și mediteraneană). În aceste forme nu sunt prezenți corpii Lafora. Gena care determină boala Unverricht-Lundborg se găsește pe cromozomul 21q22.3. Mioclonusul și ataxia, asociate cu alte elemente, pot fi observate și în boala mitocondrială.

### Sialidoza

Sindromul caracterizat de pata roșie-cireșie în zona maculară și mioclonus este o tulburare transmisă autosomal recesiv, care debutează în copilăria tardivă, în perioada adolescenței sau la începutul vieții adulte, și care constă dintr-o combinație de mioclonus, ataxie și pete roșii-cireșii la nivelul maculelor, precum și cataractă. Sialidoza dismorfică a copilăriei este o afecțiune similară care debutează în fragedă copilărie și în care tulburările mentale, miocloniile și ataxia sunt asociate cu trăsături faciale

grosolane și alte modificări dismorfice. Ambele tulburări sunt determinate de un deficit de sialidază.

Miocloniile din cursul acestor afecțiuni pot răspunde la tratamentul cu clonazepam sau la doze mari de piracetam. 5-Hidroxitriptofanul este mai puțin eficace decât în tratamentul miocloniilor postanoxice.

### Atrofiile musculare spinale ereditare

Acestea constituie un grup de tulburări care implică o degenerare selectivă a celulelor din cornul anterior și uneori și al nucleilor motori ai nervilor cranieni inferiori. Ele pot fi clasificate în funcție de tipul de implicare și vârsta la care are loc debutul. Vor fi descrise mai jos doar variantele mai obișnuite.

### Atrofia musculară spinală proximală ereditară

Boala, cunoscută și sub numele de boala Werdnig-Hoffmann, debutează aproape totdeauna în primul an de viață. Poate avea chiar un debut prenatal și este cauza sindromului copilului "moale". Ulterior, deficitul de forță musculară progresivă se generalizează și implică și musculatura bulbară, decesul survenind de obicei înaintea vârstei de 4 ani. Există și cazuri cu evoluție prelungită (formă cronică a copilăriei). În cazul forme juvenile ereditare (boala Kugelberg-Welander), debutul are loc în jurul vârstei de 2 ani, uneori chiar în perioada adolescenței. Implicarea proximală a membrelor și a musculaturii trunchiului imită distrofia musculară forma centurilor, dar se pot observa și fasciculații. Evoluția este relativ benignă dar în unele cazuri se instalează în cursul vieții adulte o incapacitate progresivă. În alte cazuri simptomele sunt ușoare. Toate cele trei forme de boală se transmit autosomal recesiv și gena implicată se află pe cromozomul 5q12.2-q13.3. Este vorba probabil de gene alelice.

### Neuronopatia bulbospinală legată de cromozomul X

Această afecțiune, cunoscută și sub numele de sindrom Kennedy, este caracterizată de apariția, de obicei la vârsta de 30-40 de ani, a unei slăbiciuni progresive a membrelor și ulterior a unei paralizii bulbare. Se constată de regulă apariția fasciculațiilor la musculatura facială. Adesea se observă, de la începutul vieții adulte, tremor postural al membrelor superioare și crampe musculare. În aproape 50% dintre cazuri apare ginecomastie și unii dintre pacienți au diabet zaharat. Tulburarea se datorează unei expansiuni repetate trinucleotidice în gena androgenă receptoare de pe brațul lung proximal al cromozomului X la q21.3-q22.

### Alte tulburări diverse

Există o mare varietate de alte tulburări moștenite, rare, dintre care cele de mai jos merită o scurtă mențiune.

### Neuropatia optică ereditară

### Neuropatia optică juvenilă transmisă dominant

Această tulburare duce la instalarea insidioasă a atrofiei optice bilaterale în timpul copilăriei, pierderea de vedere putând fi moderată sau gravă. Se poate detecta un scotom central sau centrocecal. Electroretinografia și potențialele evocate vizuale nu



pun în evidență o pierdere a receptorilor retinieni și sugerează că leziunea afectează elemente retiniene neuronale. Nu există anomalii neurologice asociate.

### ***Neuropatia optică ereditară Leber***

În această afecțiune se instalează o pierdere acută sau subacută, bilaterală, a vederii la bărbați între 18 și 30 de ani. Boala poate fi observată atât la vârste mai mici cât și la vârste mai mari. Manifestările pot să se limiteze la un singur ochi un timp îndelungat. Inițial se constată o creștere a dimensiunii petei oarbe pentru ca, ulterior, pierderea să afecteze vederea centrală, producând un scotom centrocecal de dimensiuni mari. În faza acută apare o umflare a stratului de fibre nervoase din jurul papilei, asociată cu arteriole retiniene tortuoase și telangiectazii peripapilare. Mai târziu papila se atrofiază. În cazul pacientelor, instalarea bolii are loc la o vârstă mai avansată, fiind însoțită de un sindrom de tip scleroză multiplă. Boala este transmisă numai de femei și recent s-a arătat că este datorată mutațiilor ADN din mitocondrii.

### **Mucopolizaharidozele**

Mucopolizaharidozele constituie un grup de tulburări legate de deficitul unor enzime lizozomale specifice, determinând acumularea în diferite țesuturi a mucopolizaharidelor acide și a gangliozidelor, precum și prezența de mucopolizaharide în urină. Atât în sindromul Hurler transmis recesiv, cât și în sindromul Hurler legat de cromozomul X, manifestările la nivelul scheletului, ca și altele, pot fi însoțite de deficit mintal și degenerare pigmentară retiniană. În sindromul Hurler apare și o scădere de forță musculară asociată cu spasticitate la nivelul membrilor. Și în sindromul Sanfilippo care se transmite recesiv se poate observa deficit mintal. Neuropatiile de încarcerare pot să apară în unele forme, fiind în legătură cu modificările osoase.

### **Encefalopatia necrozantă subacută (sindromul Leigh)**

Această denumire se aplică unei encefalopatii fatale care debutează în primii doi ani de viață sub forma unor combinații variabile de deficit mintal, crize epileptice, atrofie optică, ataxie cerebeloasă și insuficiență respiratorie centrală asociată cu acidoză lactică. Examenul anatomo-patologic pune în evidență leziuni necrotice în trunchiul cerebral și o dezvoltare anormală a vaselor mici. Nu apar hemoragii. Distribuția leziunilor este într-o oarecare măsură asemănătoare cu cea din encefalopatia Wernicke. Boala poate avea și un debut tardiv, leziunile fiind similare. Din punct de vedere genetic boala este heterogenă, unele dintre cazuri fiind transmise probabil autosomal recesiv, fiind în legătură cu deficite ale complexului de piruvat-dehidrogenază. Altele sunt de tipul encefalomiopatiei mitocondriale.

### **Degenerarea neuronală progresivă infantilă cu boală hepatică (sindromul Alpers-Huttenlocher)**

Această afecțiune, transmisă probabil autosomal recesiv, debutează la vârsta de 3–15 luni cu retard în dezvoltare. Vărsăturile și hipotonia sunt simptome curențe, fiind urmate de

crize epileptice intratabile. Decesul survine între 10 și 90 de luni. Din punct de vedere anatomo-patologic se constată o pierdere importantă neuronală și astrocitoză în special în cortexul cerebral, precum și degenerescență grăsoasă, pierdere de hepatocite și fibroză în ficat. Se presupune că boala se datorează unui defect biochimic care nu a fost încă identificat.

### **Distrofia neuroaxonica infantilă (boala Seitelberger)**

Aceasta este o afecțiune rară, transmisă probabil recesiv, care debutează între 1 și 3 ani cu scădere de forță musculară progresivă. Gena implicată se află pe cromozomul 22q13–qter. În plus, se instalează atropie optică, decesul survenind înainte de 10 ani. Atât în creier cât și în măduvă sunt prezente leziuni degenerative, cea mai importantă dintre acestea fiind apariția unor umflături axonice din substanța cenușie a creierului și măduvei.

### **Sindromul Menkes**

Sindromul Menkes este o tulburare transmisă recesiv și legată de cromozomul X, care debutează prin tulburări de dezvoltare în primele luni de viață. Locus-ul genic este Xq12–q13. Apar hipotonie sau hipertonie musculară și crize epileptice, aceste simptome fiind asociate cu un aspect anormal al părului. Pe scalp firele sunt rare, rigide și de culoare cenușie. Examine la lupă firele prezintă un aspect spiralat și fragmentare parțială. Nivelul cuprului și cerulopasminei serice sunt scăzute și se presupune că această tulburare este rezultatul unei absorbții deficitare a cuprului din intestin. Este posibil un diagnostic prenatal.

### **Sindromul Lesch-Nyhan**

Și această afecțiune este legată de o anomalie a cromozomului X, transmisă recesiv (a se vedea și capitolul 10) caracterizată de lipsa unei enzime implicată în metabolismul purinelor – hipoxantin-guanin fosforibosil transferază. Defectul este localizat la nivelul Xq25–q27.2. Simptomele cele mai importante sunt o hiperproducție de acid uric, însoțită de hiperuricemie, asociată cu diverse manifestări neurologice și comportamentale, inclusiv deficit mental, automutilare, coreoatetoză, semne piramidale și spasticitatea membrilor. Anomaliile neurologice apar în copilărie și decesul survine, de obicei, la 20–30 de ani prin insuficiență renală. Alopurinolul poate reduce unele dintre efectele nonneurologice ale hiperuricemiei, dar nici un fel de tratament nu poate influența tulburările neurologice, al căror mecanism, de altfel, nu este înțeles. Este posibil atât un diagnostic prenatal cât și detectarea purtătorilor.

### **Sindromul Cockayne**

Este o tulburare transmisă autosomal recesiv care constă în nanism, microcefalie, progerie, deficit mintal, cataractă, retinopatie pigmentară și ataxie. Debutul are loc în copilărie. Se constată și sensibilitate cutanată la ultraviolete. Modificările cerebrale sunt de tip leucodistrofic și se descrie coexistența unei neuropatii demielinizante.



## Bibliografie

- Baraitser, M. (1990). *The genetics of neurological disorders*. (2nd edn). Oxford University Press.
- Bundey, S. (1992). *Genetics and neurology*. (2nd edn). Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Emery, A.E.H. and Rimoin, D.L. (1990). *Principles and practice of medical genetics*. (2nd edn). Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Harding, A.E. (1984). *The hereditary ataxias and related disorders*, Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Harding, A.E. and Deufel, T. (1992). *Inherited ataxias*, Raven Press, New York.
- Martin, J.B. (1993). *Genetics in neurology*. In: *Annals of Neurology*, 34; 757-773.
- Rosenberg, R.N., Prusiner, S.B., DiMauro, S., Barchi, R.L., and Kunkel, L.M. (eds) (1993). *The molecular and genetic basis of neurological disease*. Butterworth-Heinemann, Oxford.



## 9. Bolile demielinizante ale sistemului nervos central

D.A.S.COMPSTON

(Traducerea: Mădălina Stanciu și Virgil Apostol)

Clinicienii bănuiesc existența demielinizării atunci când simptomele și semnele datorate deteriorării tracturilor de substanță albă din sistemul nervos central apar cu un caracter subacut la adulți tineri, diagnosticul de scleroză multiplă – de departe afecțiunea demielinizantă cea mai obișnuită la om – devenind probabil în cazul în care simptomele recidivează și afectează diferite părți ale creierului și măduvei. Demielinizări se găsesc și la originea a numeroase sindroame neurologice declanșate de boli infecțioase sau de vaccinări. Manifestările clinice ale demielinizării nu sunt specifice, simptome identice fiind întâlnite și în alte tulburări care afectează aceleași părți ale sistemului nervos.

### Neurobiologie celulară

#### Neuropatologie

Anomalia inițială în leziunile de scleroză multiplă, ca și în demielinizarea focală izolată și în encefalomyelita acută diseminată, o constituie inflamația perivasculară. În majoritatea cazurilor, evoluția se face în sensul formării de plăci caracterizate prin axoni demielinizați în prezența unui număr crescut de astrocite. Demielinizarea fără inflamație perivasculară poate să apară în mielinoliza pontină centrală și într-un grup heterogen de afecțiuni reunite sub numele de boli dismielinizante.

Demielinizarea inflamatorie a sistemului nervos central depinde de pătrunderea limfocitelor activate prin bariera hematoencefalică. Aceasta favorizează contactul țesutului cerebral perivascular cu toți mediatorii imuni celulari și solubili, dar modificările microscopice ale țesutului cerebral în stare de inflamație acută sunt limitate inițial la infiltrarea intensă perivenoasă cu celule mononucleate și la hemoragie, fără să apară demielinizare. Celulele plasmatică se acumulează doar în leziunile mai vechi, în care se văd macrofage în contact cu oligodendrocite sau cu lamelele mielinice ale acestora, care suferă un proces de rupere, vacuolizare și fragmentare. Uneori, fibrele nervoase sunt remielinizate în leziunile acute, aspecte cunoscute sub numele de plăci-fantomă, în care celule de tip oligodendroglial resintetizează un strat subțire de mielină în jurul axonilor dezgoliți. Leziunile cronice sunt caracterizate de o depleție a oligodendrocitelor, de o proliferare a astrocitelor, de demielinizare, și de rare celule inflamatorii și oarecare pierdere de axoni. Plăcile de demielinizare sunt observate adesea în vecinătatea rețelilor venoase din jurul ventriculilor și în corpul calos, în nervul optic, în trunchiul cerebral și în măduva cervicală. Modificări inflamatorii apar și în retină, structură lipsită de mielină, și în nervii periferici.

În varianta Marburg a sclerozei multiple hiperacute, zone confluente mari de demielinizare sunt asociate cu pierdere importantă de axoni și edem periferic, dar nu sunt decât semne minime de inflamație. Aspecte similare se observă și în scleroza cerebrală difuză (boala Schilder), uneori cu cavități centrale, interesând creierul, cerebelul și trunchiul cerebral. În boala Devic, leziunile principale se observă la nivelul nervilor optici și al măduvei, dar demielinizarea nu este circumscrisă la aceste formațiuni. În mielinoliza pontină centrală se observă o singură

zonă de distrugere mielinică, bine delimitată, situată în zona anterioară a punții, și afectând toate căile mielinizate, fără a implica fibrele axonale; demielinizarea se observă uneori și în afara punții, dar nu există inflamație.

#### Dezvoltarea glială și mielinizarea

Țesutul glial este constituit din astrocite, oligodendrocite și microglie. Oligodendrocitele sintetizează și mențin tecile de mielină din sistemul nervos central prin formarea de învelișuri pentru segmente ale axonilor din vecinătate. Oligodendrocitele care sunt complet diferențiate nici nu proliferază și nici nu migrează. De asemenea, ele nu pot să efectueze remielinizarea axonilor după ce aceștia au suferit leziuni. Studii *in vitro* au arătat că, dintre celulele gliale, oligodendrocitele sunt foarte vulnerabile la efectele agenților inflamatori. Astrocitele constituie structura fizică de rezistență a sistemului nervos, definind limitele externe ale acestuia, contribuind la formarea barierei hematoencefalice și realizând contactul cu nodulii Ranvier. Nu se știe exact dacă fiecare funcție este îndeplinită de același tip de celulă, și este probabil că în creierul uman există linii separate de astrocite. Studii *in vitro* efectuate pe țesut glial de la rozătoare au arătat că oligodendrocitele derivă din celule precursoră cu dublu potențial care, sub controlul factorilor de creștere, se diferențiază fie în oligodendrocite, fie în astrocite de tip 2, care intră în contact cu axonii la nivelul nodulilor Ranvier.

Acești progenitori gliali au potențialul de a se divide, de a migra și de a se diferenția. Identificarea și caracterizarea factorilor de creștere care dirijează dezvoltarea țesutului glial, împreună cu identificarea prezenței unor celule adulte progenitoare cu dublu potențial în creierul de rozătoare, și descoperirea precursorilor oligodendrocitelor în sistemul nervos adult la om constituie un domeniu foarte interesant de cercetare, care permite să se spera că un proces endogen de reparație glială și de remielinizare ar putea fi posibil dacă după leziuni provocate sistemului nervos matur s-ar restabili condițiile în care operează factorii de creștere în creierul în curs de dezvoltare (fig.9.1.).

#### Creierul și inflamația

În mod tradițional, creierul a fost considerat ca fiind protejat de acțiunea factorilor mediatorii ai inflamației, de către bariera hematoencefalică și, în același timp, ca fiind lipsit de proprii factori imuni. În ciuda acestor ipoteze, s-a constatat că sistemul nervos central suferă adesea leziuni mediate de factori imunologici. Bariera hematoencefalică este constituită din celule endoteliale cerebrale înconjurate de o membrană bazală în jurul căreia prelungirile astrocitelor de tip 1 și microglia stabilesc conexiuni strânse. Leziunile inflamatorii ale barierei hematoencefalice survin atunci când celulele imune activate modifică moleculele de aderare de pe suprafața celulară și sunt angrenate în procesele microvilare ale endoteliilor cerebrale; citokinele modifică exprimarea adresinelor vasculare de pe endoteliu, care vor interacționa cu liganzii de pe suprafața celulelor inflamatorii circulante activate și vor ajuta la migrarea acestora în creier.



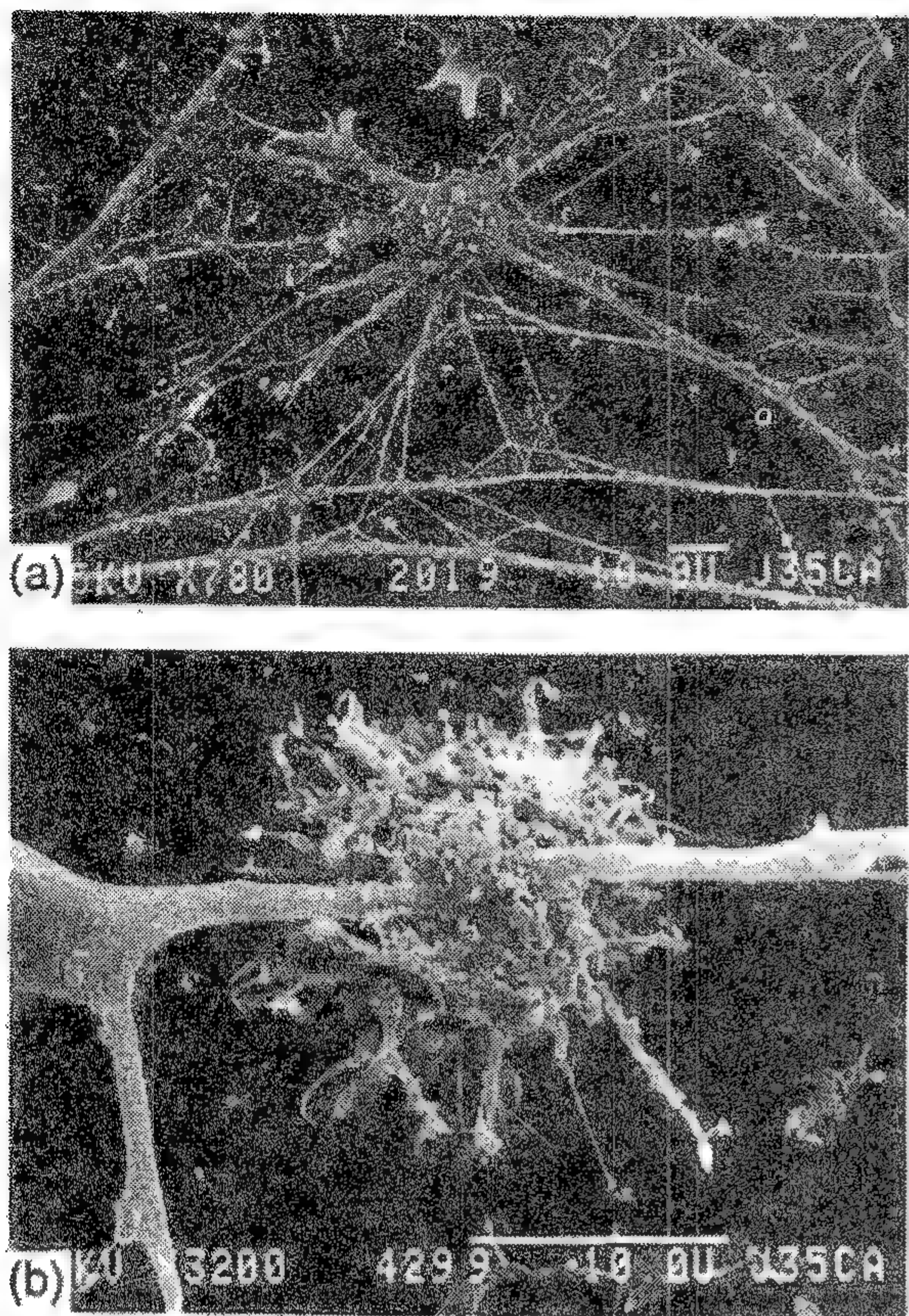


Fig. 9.1. *a* – Un oligodendrocit cultivat *in vitro* intrând în contact și efectuând mielinizarea unor scurte segmente ale unui număr de 4 axoni din vecinătate. *b* – Un proces oligodendrocytic în curs de fagocitare de către o celulă microglială *in vitro*.

Infiltrarea creierului de către celulele inflamatorii activate are loc indiferent de specificitatea antigenică. Celulele care recunosc antigenele de țesut cerebral persistă și determină apariția de focare inflamatorii în interiorul sistemului nervos, în timp ce alte celule sunt îndepărtate prin apoptoză. Traficul celular prin bariera hematoencefalică permite ca o varietate de molecule potențial patogene să se aglomereze în mod nespecific pe suprafața externă a vaselor cerebrale, dând naștere condițiilor care pot cauza leziuni tisulare prin intermediul mediatorilor imuni solubili și celulari. În realitate, țesutul cerebral are propriile sale celule imunocompetente, celule microgliale derivate din macrofagele medulare. Aceste celule au receptori pentru o varietate de liganzi care permite realizarea de contacte cu celule-țintă opsonizate. În bolile demielinizante, evenimentele inflamatorii se încheie prin digestia oligodendrocitelor și a mielinei de către microglie.

### Sindroamele demielinizante izolate

Scleroza multiplă este caracterizată de evenimente demielinizante repetate și diseminate în întregul sistem nervos. În alte situații, demielinizarea are un caracter focal și monofazic, dar chiar și în aceste cazuri o serie de studii imagistice au arătat că un mare număr de pacienți au mai multe leziuni. Diferențierea dintre scleroza multiplă și diferitele afecțiuni în care demielinizarea este izolată se poate face cu certitudine doar atunci când s-au produs mai multe episoade demielinizante cu două sau mai multe localizări în interiorul sistemului nervos central. În diferențiere nu contează atât de mult localizarea anatomică a leziunilor din substanța albă.

### Encefalomielite acută diseminată

În mod tipic, encefalomielite acută diseminată apare la 14 zile după o boală infecțioasă. Manifestarea este, de obicei, localizată la nivelul creierului, și are drept rezultat instalarea de deficite neurologice, somnolență și crize comițiale. În unele cazuri manifestările sunt limitate la trunchiul cerebral, la nervii optici sau la măduvă. Aceste cazuri nu sunt rare. O parte dintre pacienții care recuperează după atacul inițial fac recăderi ulterioare și boala lor nu poate fi diferențiată de forma encefalitică a sclerozei multiple. La unii bolnavi, deși boala rămâne monofazică, apar localizările multiple, secvențiale, care se întind pe o perioadă de mai multe săptămâni, dar boala nu revine și este deci deosebită de scleroza multiplă din acest foarte important punct de vedere.

Forma hiperacută a encefalomielitei acute diseminate (boala Hurst) debutează cu cefalee și evoluează în câteva ore spre dezorientare, confuzie, somnolență și comă. Evenimentele se desfășoară cu rapiditate și decesul survine adesea înainte de a se stabili un diagnostic. Asocierea dintre pirexie și pleiocitoza marcată în lichidul cefalorahidian, cu predominanță neutrofilică, este asemănătoare cu infecțiile piogene ale sistemului nervos central, dar evoluția nu este influențată de tratamentul antimicrobian. Uneori, caracteristicile clinice și patologice ale leucoencefalitei acute hemoragice au un caracter focalizat și imită simptomele unei tumori cu expansiune rapidă sau ale unei encefalite cu herpes simplex.

În trecut, encefalomielite acută diseminată afecta 1% dintre copii, cu boli eruptive, riscul fiind mai mare după tusea convulsivă și scarlatină decât după rujeolă și rubeolă. O dată cu introducerea campaniilor de vaccinare, aceste boli sunt mai puțin frecvente, și deci și encefalomielite acută diseminată este mai rară. O mare parte din cazurile care apar în prezent nu au un diagnostic cauzal al agentului care le-a provocat. Aproximativ 50% din cazurile care apar după varicelă au manifestări exclusiv cerebeloase. În cazurile de encefalomielite acută diseminată la adult agenții infecțioși cauzali sunt mai variați, dar atât la copii cât și la adulți diagnosticul este adesea prezumptiv și se face în absența unei infecții bine precizate care să fi precedat instalarea bolii. Printre agenții cauzali recent identificați ai encefalomielitei acute diseminate se numără ecovirusurile, virusurile herpes și coxsackie, mycoplasma, borelia și agenții asociați cu sindromul HIV/SIDA.

Cefaleea, somnolența, iritația meningeală, semne de infecție sistemică, crize generalizate sau focale, și combinații de leziuni care indică afectarea creierului, a nervilor optici, trunchiului cerebral și a măduvei evoluează pe parcursul câtorva zile. Lichidul cefalorahidian conține un amestec de polimorfonucleare și limfocite, o cantitate crescută de proteine și mai mică de glucoză; pot fi prezente benzile oligoclonale. Deși mortalitatea este apreciabilă, majoritatea pacienților supraviețuiesc cu deficite neurologice persistente. Rezultatul este probabil influențat de utilizarea precoce a steroizilor în doze mari. Rezonanța magnetică arată modificări similare celor care apar în scleroza multiplă, dar leziunile sunt mai întinse și simetrice, persistând mult timp după vindecarea clinică. Unii pacienți prezintă noi leziuni după încheierea episodului inițial, ceea ce indică continuarea activității bolii, diagnosticul de scleroză multiplă devenind în acest caz mai probabil.

Encefalomielite postvaccinală este mai rară, statisticile definitive fiind stabilite în urmă cu zeci de ani, ca urmare a necesității de a vaccina un mare număr de persoane împotriva variolei. Boala apare la 21 de zile după vaccinare și se manifestă cu erupție cutanată și simptome sistemice, urmate de semne cerebrale sau mielitice care dispar, de obicei, în mod spontan.



## Nevrita optică

Nevrita optică se prezintă sub forma durerilor la mișcările globilor oculari, urmate de încetșarea vederii care evoluează pe o perioadă de ore sau zile, putând ajunge uneori până la pierderea completă a vederii. Mai pot apărea pierdere selectivă a percepției pentru culori și fosfene la mișcările ochiului. Durerea dispare în câteva zile iar vederea se ameliorează la 90% dintre pacienți într-un interval de câteva luni, dar deficiențele de percepție a culorii persistă adesea. În cazurile în care nevrita optică debutează cu pierderea progresivă a vederii, trebuie eliminată posibilitatea compresiunii căilor vizuale în porțiunea anterioară. Pierderea tranzitorie a vederii, care imită nevrita optică, mai poate apărea și în neuropatia optică ischemică, în sarcoidoză sau în boala Eales. Este necesară o anamneză familială atentă deoarece pierderea vederii în neuropatia optică ereditară Leber se aseamănă foarte mult cu nevrita optică bilaterală secvențială la bărbați. Leziunea care provoacă nevrita optică poate fi pusă în evidență prin metode imagistice *in vivo*. Inflamația din porțiunea intracanaliculară a nervului optic determină întârzierea recuperării vederii sau recuperarea incompletă. Corelația dintre aspectul imagistic, simptome și modificările neurofiziologice arată că deficitul vizual din nevrita optică survine în momentul alterării permeabilității barierei hemato-encefalice, fiind asociat cu bloc de conducere, precedând demielinizarea și degenerarea axonală.

Frecvența cu care nervul optic este implicat în scleroza multiplă determină anxietatea pacientului informat, care poate ști că un episod de nevrită optică poate să însemne prima manifestare a sclerozei multiple. Riscul cel mai mare există în primii cinci ani, dar proporția de cazuri care prezintă demielinizări recurente crește și analiza statistică arată că în până la 80% din cazuri nevrita optică evoluează spre scleroză multiplă. La copii, nevrita optică este adesea bilaterală dar demielinizarea recurentă care să afecteze alte porțiuni ale sistemului nervos apare rareori. Nevrita optică bilaterală simultană la adult, deși este mai rară decât la copii, are de asemenea un risc scăzut de a se transforma în scleroză multiplă. Nevrita optică recurentă este asociată cu o rată crescută de transformare în scleroză multiplă, acest risc fiind puțin mai mare la femei. Anomaliile substanței albe periventriculare, puse în evidență prin rezonanță magnetică nucleară, se observă la peste 60% din pacienții cu nevrită optică, iar riscul de evoluție spre scleroză multiplă este substanțial mai mare pentru cei care au două sau trei astfel de anomalii. Prezența benzilor oligoclonale la electroforeza lichidului cefalorahidian în faza acută este de asemenea un factor de risc semnificativ.

## Mielita transversă

Măduva spinării este vulnerabilă la acțiunea inflamației dar, așa cum stau lucrurile și cu encefalomielita diseminată acută de la adult, cauza care o determină este adesea neidentificată. Mielita necrozantă acută determină apariția rapidă a paraplegiei flasce cu dispariția reflexelor, anestezie și pierderea controlului sfincterian. Intensitatea inflamației se corelează cu severitatea durerii, meningismului, pirexie și a simptomelor sistemice. Evoluția simptomelor este asemănătoare celor observate în compresii medulare, iar modificările lichidului cefalorahidian sunt similare celor determinate de infecțiile cu piogeni sau de infecția tuberculoasă a sistemului nervos central. Din acest motiv, tratamentul cu doze mari de steroizi, care ar putea influența pozitiv mortalitatea și ar limita incapacitatea pe termen îndelungat, poate să nu fie aplicat. Mai recent, mielita necrozantă a fost descrisă în asociere cu infecția virală herpetică, ca o complicație a leucemiei limfatice acute, a limfomului, carcinoamelor și a sindromului HIV/SIDA.

Mielita transversă se prezintă cu durere intensă la nivelul leziunii, urmată de scădere de forță a membrilor inferioare, tulburări de sensibilitate și afectarea sfincterelor. Deficitul motor se amplifică și aspectul clinic este cel de șoc spinal, lucru rareori observat în leziunile acute ale măduvei datorate sclerozei multiple. Controlul sfincterian este pierdut, dar, spre deosebire de pacienții cu scleroză multiplă, există mai curând dificultăți de golire a vezicii. Nevoia de a exclude o anomalie structurală la pacienții cu mielită transversă face ca mulți pacienți să fie supuși investigațiilor radiologice, care poate evidenția edematierea măduvei. Lichidul cefalorahidian conține un număr crescut de mononucleare, intermediar între pleiocitoza marcată din mielita necrozantă acută și anomaliile minime observate în scleroza multiplă. Proteinele totale sunt crescute și la electroforeză pot apărea benzi oligoclonale, dar glucoza este, de obicei, normală. Mielita transversă este mai frecventă la adulți decât la copii. Ea este însoțită de incapacitate fizică persistentă, dar transformarea în scleroză multiplă este mult mai rară decât în cazul nevritei optice. Adesea nu există un istoric de infecție anterioară, dar printre cauzele recunoscute ca putând provoca afecțiunea se numără infecția virală cu herpes zoster sau herpes simplex tip-2, hepatita A, citomegalovirusuri și, de asemenea, toxoplasmoza și schistosomiaza.

## Boala Devic

Boala Devic este caracterizată prin demielinizare masivă și confluentă la nivelul căii vizuale anterioare, asociată cu o demielinizare de egală severitate a măduvei; demielinizările pot să apară simultan sau secvențial, indiferent de ordine, episoadele fiind, de obicei, separate de săptămâni sau luni. Boala demielinizantă urmează adesea modelul Devic la japonezi, populație în rândul căreia scleroza multiplă este rareori întâlnită, iar câteva studii efectuate în Europa de nord pe bolnavi cu boala Devic au scos în evidență rata scăzută de conversiune în scleroză multiplă. Cu toate acestea, majoritatea pacienților europeni cu nevrită optică bilaterală simultană și cu mielită transversă prezintă manifestări de demielinizare întinsă, și cu timpul survin evenimente multiple. În cazurile în care evoluția este bifazică, fără alte manifestări de demielinizare, cauza determinantă este rareori precizată. Uneori se descriu astfel de simptome ca o complicație a tuberculozei pulmonare.

## Scleroza multiplă

### Etiologie

Etiologia sclerozei multiple implică interacțiunea factorilor genetici și de mediu. Este o boală care afectează locuitorii ai Europei de nord și care apare mai rar în alte grupuri rasiale. În Marea Britanie boala este mai frecventă în nord-estul Scoției decât în alte regiuni. Prevalența regională în America de Nord se suprapune grupurilor de imigranți din Europa de Nord, fiind invers corelată cu distribuția americanilor de origine africană. În Africa de Sud, scleroza multiplă apare mai obișnuit la albi anglofoni decât la populația Afrikaner sau la cei de culoare, și nu se întâlnește deloc la populația băștinașă. În Australia și Noua Zelandă, boala este foarte rar descrisă la aborigeni sau la maori, dar apare în mod obișnuit la populația de origine europeană. La locuitorii din Europa de nord, riscul de a dezvolta scleroză multiplă în cursul vieții este de aproximativ 1/800. Acest risc crește la 1/50, 1/20 și respectiv 1/3 pentru copiii pacienților, frații și surorile acestora și gemenii monoziгоți ai persoanelor afectate (fig.9.2).



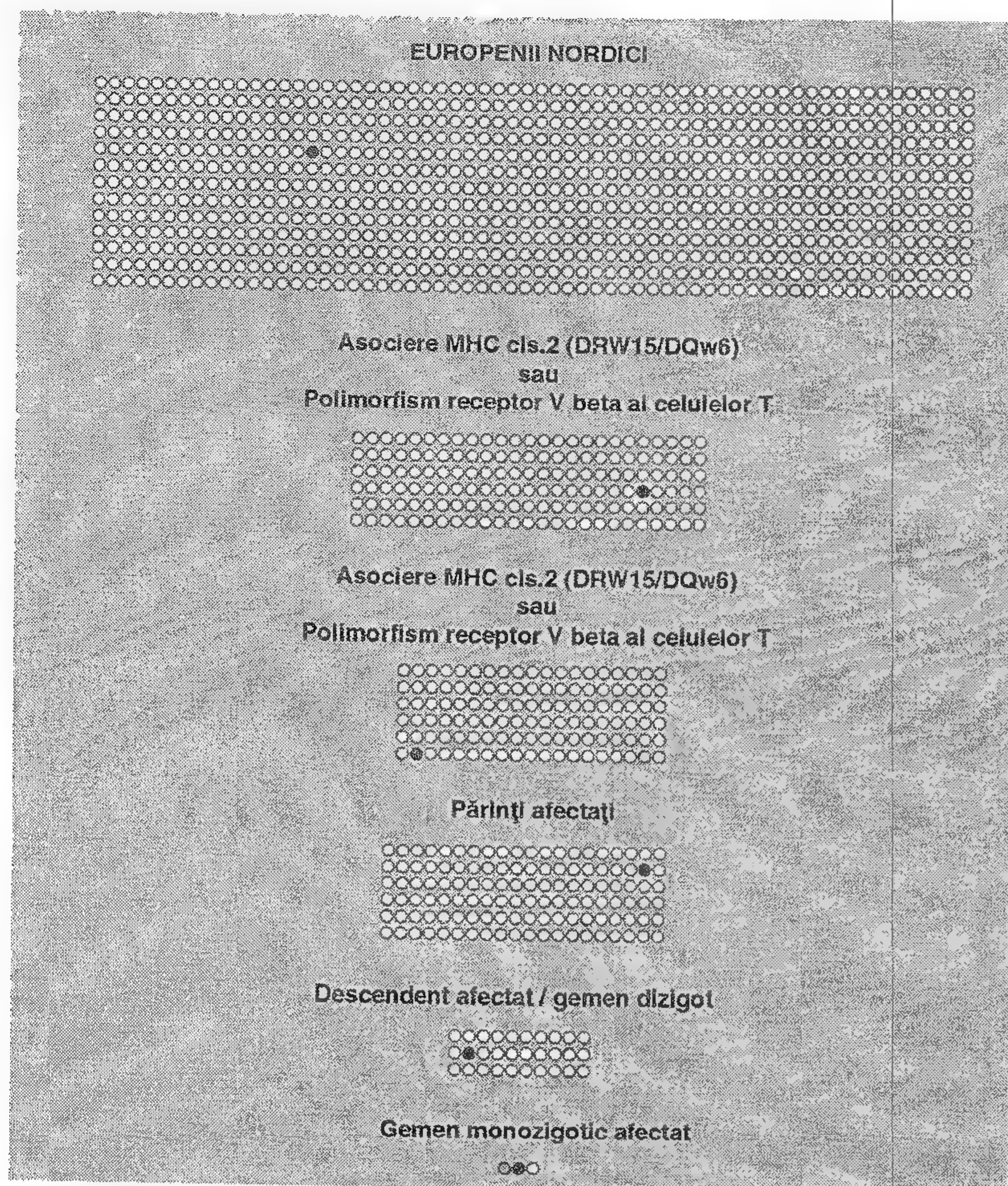


Fig. 9.2. Riscul de a dezvolta scleroză multiplă la locuitorii Europei de nord, persoane cu una sau mai multe produse genice susceptibile, și cei despre care se știe deja că au o rudă afectată.

Susceptibilitatea la scleroză multiplă este poligenică. Genele "candidate" includ alele de clasa 2 din complexul de histocompatibilitate (DRB1.1501, DRB5.0101, DQA1.0102, DQB2.0602). Date preliminare sugerează că variațiile liniei germinale în regiunile variabile ale receptorilor lanțurilor *beta* ale celulelor T precum și lanțul greu al imunoglobulinelor cresc riscul de scleroză multiplă. Transmisibilitatea ar putea în timp să se datoreze în întregime contribuției genelor care limitează răspunsul imun, iar afirmația că în unele populații diferențele moștenite în structura mielinei pot să contribuie la susceptibilitate nu a fost confirmată.

Distribuția sclerozei multiple nu poate fi însă explicată numai pe baza geneticii populaționale. La populația de rasă albă din Africa de Sud și din Australia ratele de prevalență sunt de 50% în raport cu cele observate în multe regiuni ale Europei de nord, iar în Australia, ca și în Noua Zeelandă se constată un gradient de frecvență care nu urmează structura genetică. Scleroza multiplă apare rareori în zona Caraibelor, dar riscul sporește substanțial la descendenții din prima generație ai acestora, care au crescut în Anglia. Dimpotrivă, riscul albilor anglofoni care emigrează în Africa de Sud este mai mare dacă emigrarea are loc la vârsta adultă decât dacă ea s-a petrecut în copilărie.

Studii prospective au arătat că există o mai mare probabilitate ca noi episoade de demielinizare să apară după expunere la virusuri, dar nu s-a reușit identificarea vreunui agent declanșator. Riscul de a dezvolta scleroză multiplă este mai mare pentru persoanele care sunt expuse la rubeolă, rujeolă, parotidită epidemică și infecții cu virusul Epstein-Barr într-o perioadă mai tardivă a copilăriei sau în cursul adolescenței. Studiile efectuate nu implică nici unul dintre agenții menționați ca fiind cauza exclusivă a sclerozei multiple, dar sugerează că există o perioadă de susceptibilitate la expunerea virală, legată de vârstă, la cei care au un risc constituțional de a face boala.

### Fiziopatologie

Leziunile mielinice determină o blocare a conducerii impulsurilor prin axonii mielinizați. Căile parțial demielinizate nu mai pot transmite impulsuri neuronale rapide. Depolarizarea poate traversa locul leziunii dar cu o viteză redusă, ceea ce explică răspunsul întârziat al potențialelor evocate. Axonii parțial demielinizați descarcă spontan determinând distorsionări dezagreabile ale sensibilității și miokimii faciale iar sensibilitatea mecanică crescută are drept rezultat apariția fosfenelor induse de mișcări rapide ale capului și senzația de curent electric la flexiunea gâtului



(simptomul Lhermitte). O creștere a sensibilității la temperatură explică creșterea temporară a intensității simptomelor după eforturi fizice sau după imersiune în apă fierbinte, iar transmisia între axoni învecinați și parțial demielinizați este urmată de simptome paroxistice de demielinizare cum sunt nevralgia de trigemen sau crizele tonice ale trunchiului cerebral. Principiile fiziologice nu explică complet dinamica instalării simptomelor sau remisiunea lor. Unele simptome își au originea în căi ce nu au suferit încă procesul de demielinizare și se cunosc doar puține lucruri cu privire la contribuția pe care o aduce remielinizarea la recuperarea funcției.

## Simptomatologia clinică

### Simțurile speciale (tulburări senzoriale)

Calea vizuală este invariabil afectată, cel mai adesea fiind atins nervul optic (a se vedea mai sus). Uneori este implicată și calea optică postchiasmatică, ceea ce determină deficiențe de câmp hemianopsice. În scleroza multiplă poate apărea și surditatea, uneori chiar de la început. Senzația de nesiguranță în ortostațiune și în mers este obișnuită iar demielinizarea acută a trunchiului cerebral determină instalarea unui vertij pozițional sever, vărsături, ataxie și cefalee. Simțul gustului poate uneori să fie distorsionat dar ageuzia este rar întâlnită.

### Simptome și semne motorii

Majoritatea pacienților cu scleroză multiplă prezintă o diminuare a motilității, în special ca urmare a afectării măduvei. Mișcările sunt lente, scăderea de forță musculară afectând în mod preferențial grupurile musculare extensoare ale brațelor și cele flexoare ale membrilor inferioare. Există semnele de leziune a neuronului motor central. Spasticitatea poate ridica mai multe probleme decât scăderea forței musculare, și toate tulburările motorii sunt complicate de o stare de oboseală. Implicarea cerebeloasă provoacă un sindrom de arhi-, paleo- și/sau neocerebel, de obicei asociat deteriorării corticospinale. Leziunile din pedunculii cerebeloși superiori și din nucleul roșu pot provoca o tremurătură incontrollabilă, proximală. Multe alte tulburări de motilitate au fost de asemenea observate. Semnele de neuron motor periferic apar în cazurile în care demielinizarea este extinsă și se apropie de zona de intrare a rădăcinii posterioare.

### Simptome și semne ale sensibilității

Într-un stadiu sau altul al evoluției bolii aproape fiecare pacient cu scleroză multiplă prezintă tulburări de sensibilitate. Afectarea coloanelor posterioare din măduva cervicală provoacă senzații de strângere, arsură, răsucire sau tracțiune, de obicei dureroase. Funcția este grav compromisă din cauza pierderii asociate a sensibilității proprioceptive. Afectarea tractului spino-talamic duce la pierderea sensibilității dureroase și a percepției termice. Adesea se descrie o senzație de furnicătură nespecifică, care nu este însoțită de alte semne, iar un simptom des întâlnit este o senzație de vibrație în gambe.

Demielinizarea segmentelor dorsale sau lombare ale măduvei provoacă parestezii la nivelul gambelor, care progresează spre trunchi, uneori fără implicarea zonei sacrate, deși unul din sindroamele de sensibilitate caracteristice observate la pacienții cu scleroză multiplă este o anestezie sau hipoestezia "în șea" (anestezia sau hipoestezia perineului și a organelor genitale însoțite de tulburări sfinceriene).

## Afectarea funcțiilor vegetative

Simptome de tip autonom se descriu la mulți dintre pacienți; cele mai des observate sunt cele legate de vezica urinară la femei, și de apariția impotenței la bărbați. Pierderea inhibiției la golirea reflexă a vezicii urinare, în mod normal mediată de neuronii colinergici care produc contracția detrusorului și relaxarea sfincterului intern, provoacă o senzație imperioasă și frecventă de micțiune, care se poate asocia cu incontinență dacă pacientul este imobilizat. În cazul leziunilor care afectează conul terminal, problema o constituie apariția dificultății de golire a vezicii. Incapacitatea de a umple și de a goli vezica pot să coexiste, prin contracția detrusorului în același timp cu închiderea sfincterului.

Pierderea controlului asupra sfincterului rectal constituie o problemă mai puțin gravă decât incapacitatea de evacuare. Unii dintre bărbații cu scleroză multiplă care sunt impotenți au în continuare erecții reflexe, situație în care adesea sunt invocați factori psihogeni. Alți pacienți sunt incapabili de erecție din cauza afectării măduvei. Dificultățile mecanice, spasticitatea, alterarea sensibilității, escoriațiile, escarele precum și cateterele permanente afectează funcțiile sexuale atât la bărbați cât și la femei.

## Mișcările oculare

Anomaliile mișcărilor oculare sunt extrem de frecvente în scleroza multiplă și apar adesea chiar în absența altor simptome. Parezele mușchilor drept extern, sau oftalmoplegia internucleară, pot produce diplopie. Aceasta poate coexista cu paralizia privirii realizând aspectul denumit "un sindrom și jumătate". Instabilitatea vizuală (oscilopsia) apare cel mai adesea în contextul oftalmoplegiei internucleare sau al nistagmusului cu bătaie în jos, precum și ca "flutter" ocular și "opsoclonus". Tulburări asimptomatice ale mișcărilor oculare includ nistagmus paretic al privirii și înlocuirea mișcărilor conjugate continue de urmărire cu mișcări sacadate ale globilor oculari.

## Alte manifestări ale trunchiului cerebral

Afectarea inervației musculaturii faciale, care nu poate fi diferențiată de paralizia Bell, poate apărea la pacienții cu scleroză multiplă fie izolat fie în asociere cu alte semne de afectare a trunchiului cerebral, inclusiv spasm hemifacial și miokimii ale feței. Demielinizarea întinsă a trunchiului cerebral poate determina alterări ale conștienței sau tulburări respiratorii.

Simptome paroxistice, care rezultă din transmiterea ephaptică, includ nevralgia de trigemen, dizartria paroxistică și ataxia, tulburări complexe de sensibilitate (inclusiv explozii dureroase, distorsiune senzitivă, prurit), sughiț și crize tonice de trunchi cerebral care produc o hipertonie posturală dureroasă a membrilor cu durată de secunde sau minute.

## Simptome cognitive și afective

În scleroza multiplă pot să apară, după cum s-a arătat, deficite auditive și vizuale, uneori chiar din primele stadii ale bolii, acestea fiind detectabile și la pacienți cu leziuni demielinizante izolate. O diminuare generală a capacității intelectuale este determinată mai mult de durata evoluției bolii și o dată cu progresia bolii este afectată memoria și mai puțin limbajul. Uneori se întâlnesc deficite cognitive specifice determinate de implicarea hipotalamică, de exemplu stări de tip Korsakoff și sindrom Kleine-



Levin. Stările psihotice sunt rare, dar depresia apare mai frecvent decât la alți pacienți cu incapacitate neurologică comparabilă. Uneori se descriu stări maniacale, dar acestea nu trebuie confundate cu râsul și plânsul patologic, care sunt stări determinate de pierderea inhibiției centrale a reflexelor faciale și bulbare, asociate cu afectarea masivă a trunchiului cerebral.

### Manifestări rare ale sclerozei multiple

Lista acestor manifestări include leziuni cerebrale extensive, afazie, cefalee, febră, tulburări de motilitate, epilepsie, simptome hipotalamice și hipofizare, insuficiență respiratorie, implicarea sistemului simpatic, tulburări comportamentale cu manifestări psihiatrice, și neuropatie periferică. Uneori, narcolepsia, spondilita ankilozantă, sindromul Sjögren și boli autoimune se pot asocia sclerozei multiple.

### Evoluția clinică

Optzeci la sută dintre pacienți prezintă la început o formă de boală cu pusee acute și remisiuni, puseele apărând cu o frecvență medie de 0,5 episoade/an, frecvență care diminuează cu timpul. Durata unui puseu acut este variabilă. Ulterior, un mare număr de pacienți intră într-o fază lent progresivă a bolii, deși în circa 20% din cazuri evoluția este progresivă de la început. Speranța de viață este de cel puțin 25 de ani, o mare parte dintre bolnavi decedând din alte motive, fără legătură cu scleroza multiplă. Remisiunea după fiecare atac este invariabil mai lentă decât instalarea simptomelor și poate să fie incompletă. La circa 5% dintre pacienți există o perioadă de latență de peste 20 de ani între primul și al doilea episod.

Cea mai mare parte a leziunilor în scleroza multiplă progresivă se produc la nivelul măduvei, dar o deteriorare lentă are loc și la nivelul nervului optic, al creierului și trunchiului cerebral. Boala medulară progresivă primară este modul obișnuit de manifestare al bolii în cazurile în care scleroza multiplă debutează după cea de a cincea decadă de viață. Scleroza multiplă secundară progresivă tinde să afecteze oricare din sistemele implicate în cursul fazelor cu recăderi. Evoluția progresivă se poate instala imediat după un episod sever și poate fi întreruptă de episoade acute ulterioare.

Aproape 25% dintre pacienți au o formă a bolii care nu este incapacitantă. Forma benignă apare, de obicei, la femei tinere și este caracterizată mai ales de simptome sensoriale și de o remisiune aproape completă a puseelor acute. La celălalt capăt al spectrului clinic sunt cei aproximativ 5% din pacienți la care recăderile sunt frecvente, remisiunile nu au loc, incapacitatea se instalează rapid și decesul survine curând. Circa 15% dintre bolnavi devin grav incapacitați într-un interval de timp relativ scurt. Uneori decesul survine ca urmare a insuficienței respiratorii acute provocate de afectarea bulbară și din cauza demielinizării cerebrale masive.

La doi la sută dintre pacienți boala debutează înaintea vârstei de 10 ani, iar la 5% debutul survine înainte de 16 ani. Cu toate acestea, se observă o rezervă considerabilă când se pune problema unui diagnostic de scleroză multiplă la copii. Debutul este adesea similar cu cel de la adult, deși uneori se poate observa un prim episod encefalitic care imită encefalomielita acută diseminată.

### Prognosticul

Prognosticul este relativ bun în cazurile în care scena clinică este dominată de tulburări de sensibilitate sau vizuale. Implicarea motorie, mai ales dacă coexistă cu tulburări de coordonare și de echilibru, are un prognostic mai puțin favorabil. Perspectivele sunt de asemenea proaste la pacienții la care debutul este tardiv, aceștia fiind mai adesea bărbați. Recăderile frecvente și prelungite, cu o remisiune incompletă și intervale scurte între primul episod și cele următoare, au de asemenea un prognostic prost, dar factorul cel mai important care determină gradul de incapacitate este instalarea fazei progresive.

Nouă la sută din infecțiile care survin la pacienții cu scleroză multiplă sunt urmate de pusee acute, și 27% din totalul episoadelor noi se produc în asociere cu o infecție. Riscul de recădere este mai mare în perioada puerperală. Datele existente nu sugerează că tramele ar declanșa noi episoade sau că ar influența evoluția bolii. Manifestările fizice ale bolii sunt mai greu de controlat în cazul în care există stres emoțional, dar acesta nu pare să influențeze evoluția bolii.

### Investigații

În cazul pacienților suspectați de scleroză multiplă sunt necesare unele investigații, mai ales atunci când examenul clinic nu este suficient pentru a stabili un diagnostic de certitudine. Investigațiile se folosesc pentru a pune în evidență diseminarea anatomică a leziunilor și ele oferă informații cu privire la inflamația intratecală. Ele sunt, de asemenea, necesare pentru diagnosticul diferențial și pentru a exclude bolile care imită demielinizarea.

### Electrofiziologie

Demielinizarea poate fi detectată la căile afectate cu ajutorul potențialelor evocate vizuale, auditive, somatosensoriale și central motorii, constatându-se întârzierea caracteristică a latenței componentelor acestora, amplitudinea fiind nemodificată, cu excepția leziunilor acute. Potențialele evocate adaugă prea puțin la diagnostic în cazurile în care calea investigată este afectată clinic, rolul lor fiind preluat în mare măsură de tehnicile imagistice.

### Tehnicile imagistice

Leziunile cu densitate mică, care corespund ariilor de demielinizare, pot fi puse în evidență cu ajutorul tomografiei axiale computerizate cu contrast amplificat. Uneori leziunile astfel investigate pot avea aspect tumoral sau de abces. Tehnica tomografiei axiale computerizate este mult mai puțin sensibilă decât cea a rezonanței magnetice nucleare (fig. 9.3). Peste 95% dintre pacienții cu scleroză multiplă cu manifestări clinice prezintă leziuni periventriculare și peste 90% au și discrete anomalii ale substanței albe, fiecare din acestea corespunzând leziunilor histologice. Amplificarea cu gadolinium a expresiei imagistice a acestor leziuni indică o alterare a permeabilității barierei hematoencefalice precum și dacă leziunile sunt de dată recentă sau nu. Leziunile nu sunt specifice, modificări asemănătoare apărând în cazul bolilor vasculare sau inflamatorii, precum și la vârste înaintate. Demielinizare focală poate fi pusă în evidență cu metode imagistice și la nivelul nervului optic, trunchiului cerebral și al măduvei.



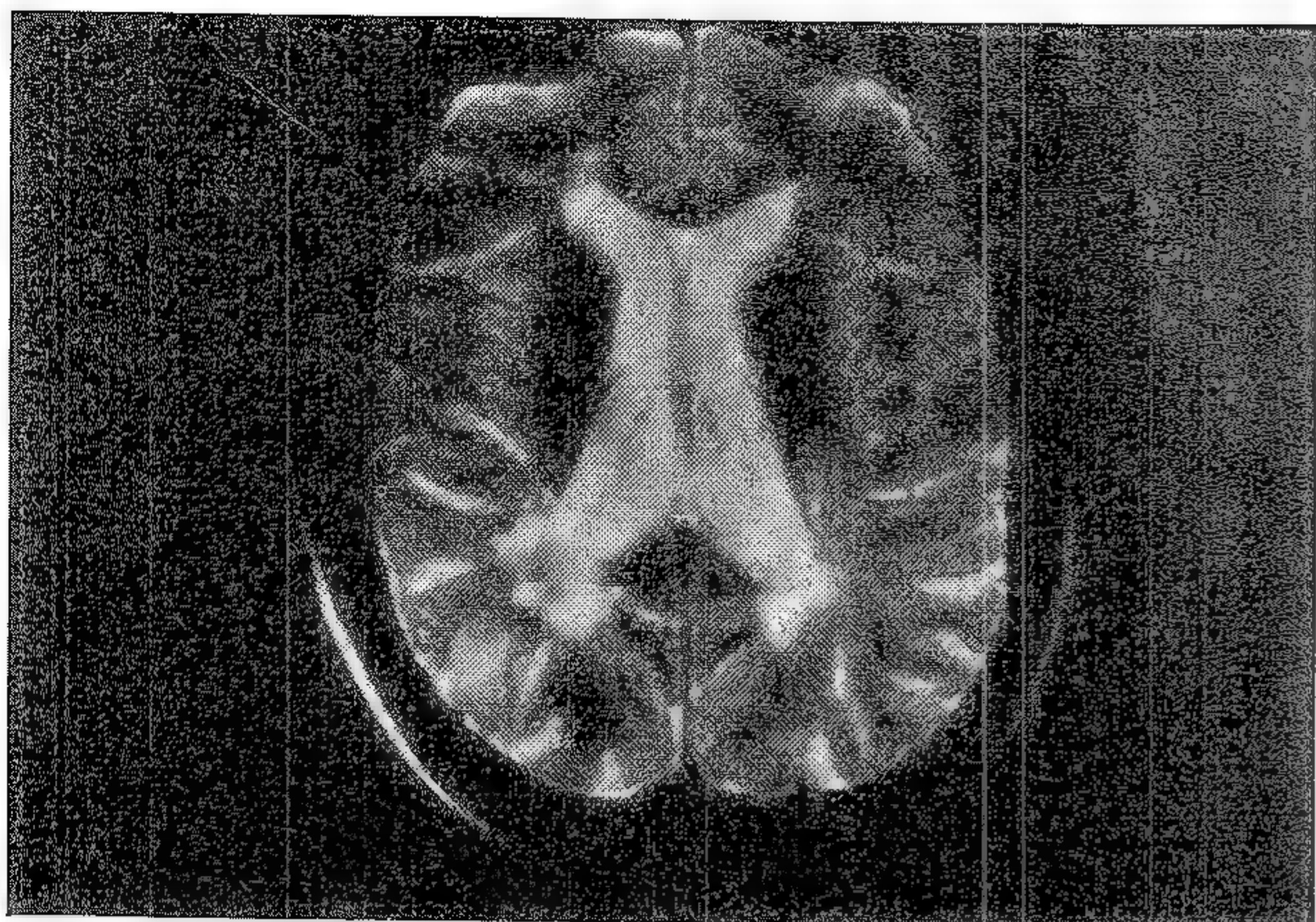


Fig. 9.3. Rezonanță magnetică nucleară la un pacient cu scleroză multiplă. Se văd semnalele anormale ponderate în T-2 din zona periventriculară.

Leziunea începe cu alterarea permeabilității barierei hematoencefalice care precede cu aproximativ o lună instalarea modificărilor evidențiate prin rezonanța magnetică. Leziunile inițiale pot dispărea complet, dar uneori se constată o reactivare, ciclurile având o durată de aproximativ 8 săptămâni. Leziunile periventriculare, care sunt cele mai caracteristice pentru scleroza multiplă, se suprapun zonelor de demielinizare persistentă, semnalul fiind generat de creșterea conținutului în apă asociat cu astrocitoza. La orice pacient cu scleroză multiplă se poate vedea, în orice moment al evoluției bolii, un amestec de leziuni recente, în evoluție și în remisiune. Leziunile evidențiate cu ajutorul rezonanței magnetice apar cu o frecvență de 15 ori mai mare decât evenimentele clinice noi. Nu există schimbări în frecvența leziunilor noi atunci când pacienții trec din perioada cu pusee acute în cea progresivă a bolii, numărul și dimensiunile leziunilor nefiind corelate cu gravitatea sau evoluția acesteia. Totuși, la pacienții la care boala debutează cu forma ei progresivă, leziunile cerebrale sunt mai puțin numeroase, comparativ cu cei la care forma progresivă este secundară unei evoluții episodice.

Utilizarea tehnicilor imagistice nu este necesară pentru stabilirea diagnosticului la pacienții care au un istoric de boală recurentă și care prezintă semne ce sugerează afectarea a numeroase zone din sistemul nervos central. Utilitatea majoră a rezonanței magnetice nucleare este evidentă pentru studiul persoanelor care au leziuni demielinizante izolate, episoade recurente care afectează o singură zonă, sau o boală progresivă care afectează măduva. În toate aceste cazuri, ceea ce se urmărește este excluderea altor leziuni structurale, deoarece acestea se pot prezenta cu simptome recurente. Rezonanța magnetică a înlocuit aproape complet tehnicile radiologice invazive ale măduvei (mielografia). Obținerea unor imagini din orice porțiune a sistemului nervos, care este afectată izolat din punct de vedere clinic, va permite excluderea altor leziuni structurale care imită scleroza multiplă și va pune în evidență existența unor modificări care corespund unei demielinizări focalizate, deși nu va putea să facă distincția între sindroamele de demielinizare izolată și scleroza multiplă. O dată ce regiunea afectată clinic a fost examinată fără a se evidenția o altă leziune structurală, stabilirea diagnosticului de scleroză multiplă necesită punerea în evidență a leziunilor periventriculare și, în mod ideal, evidențierea leziunilor de vârste diferite cu ajutorul amplificării cu gadolinium.

### Lichidul cefalorahidian

Analiza lichidului cefalorahidian a pacienților suspecți de scleroză multiplă oferă informații care sunt complementare celor obținute prin metode imagistice. Număratoarea de celule rareori arată cifre mai mari de 50 limfocite/mm<sup>3</sup>, chiar în perioadele de activitate clinică, iar la 50% dintre pacienți valorile sunt normale. Proteinele totale cresc, mai ales imunoglobulinele, la peste 90% din cazuri fiind vizibile benzi oligoclonale pe electroforeze și aceasta după corectarea poluării potențiale cu proteine serice a lichidului cefalorahidian prin bariera hematoencefalică alterată, ceea ce confirmă sinteza de imunoglobuline în sistemul nervos central. Ca și în cazul anomaliilor observate prin tehnici imagistice, rezultatele sunt sensibile, dar nu specifice. Specificitatea anticorpilor care apar în lichidul cefalorahidian este în mare măsură îndoielnică. Unii dintre aceștia sunt îndreptați împotriva componentelor din corpul celular al oligodendrocitelor, alții împotriva membranelor ei mielinice, iar alții împotriva antigenelor extrinsece, inclusiv împotriva unor virusuri. În totalitatea lor, acești anticorpi justifică doar o minoritate a benzilor observate.

În fiecare situație clinică sunt necesare un număr suplimentar de investigații pentru a exclude afecțiuni care imită scleroza multiplă.

### Diagnosticul diferențial

Eroarea cea mai obișnuită în practica clinică este de a pune un diagnostic de scleroză multiplă la bolnavi cu afecțiuni medulare progresive la care nu s-a exclus convingător o leziune structurală. Leziunile de la nivelul găurii occipitale sunt o cauză frecventă de confuzie deoarece ele pot să sugereze existența unor leziuni independente spinale și de trunchi cerebral. De asemenea este posibil să apară erori din cauza existenței unor malformații arteriovenoase spinale sau ale trunchiului cerebral care au un caracter progresiv sau manifestări episodice repetate.

Stabilirea diagnosticului de scleroză multiplă trebuie bine documentată când sunt afectați mai mulți membri ai aceleiași familii. Paraplegia spastică ereditară imită scleroza multiplă familială, acest lucru trebuind a fi luat, de asemenea, în considerație când apare un caz izolat de paraplegie spastică progresivă în care manifestările piramidale sunt izolate și spasticitatea disproporționată. Alte tulburări familiale care sunt confundate cu scleroza multiplă includ ataxiile ereditare și leucodistrofiile cu debut la adulți. Pedigriuri ale bărbaților afectați și moștenirea pe linie maternă sunt exemple de adrenoleucodistrofie transmisă prin cromozomul X. În familiile care prezintă caracteristicile genetice și clinice pentru boala Leber se observă uneori prezența unor indivizi cu fenotip pentru scleroză multiplă.

În bolile granulomatoase ale creierului și în vasculitele cerebrale, în special varietatea cerebrală a lupusului eritematos sistemic, care apare de obicei în absența unor manifestări sistemice sau a serologiei caracteristice, aspectele clinice, imunologice și anomaliile puse în evidență cu tehnicile imagistice sunt practic imposibil de deosebit de cele din scleroza multiplă. Sarcoidoza poate, de asemenea, să afecteze sistemul nervos central, cu manifestări clinice, anomalii ale rezonanței magnetice și ale lichidul cefalorahidian tipice, fără asociere cu leziunile pulmonare sau cutanate obișnuite; uveita apare și în scleroza multiplă și nu poate fi deci un element de diagnostic diferențial util. Ulcerațiile orogenitale la un pacient cu manifestări clinice de scleroză multiplă pot sugera diagnosticul de boală Behçet.



În cazul în care se pune un diagnostic de scleroză multiplă la persoane de origine africană sau orientală, acesta trebuie bine documentat deoarece la aceste grupuri bolile spinale progresive cu implicare vizuală sunt mai curând determinate de virusul leucemiei celulelor T (HTLV-1) care provoacă paraplegia spastică tropicală.

Infecțiile directe ale sistemului nervos pot imita sindroamele demielinizante izolate și scleroza multiplă. Printre acestea se includ tuberculoza și alte meningite cronice, manifestările neurologice ale infecției HIV/SIDA și boala Lyme; borelioza poate să provoace o tulburare cronică sau recidivantă a sistemului nervos central, dar ea este de obicei precedată de poliradiculită cu dureri caracteristice și de paralizie facială. Nu trebuie uitate asemănările sclerozei multiple cu neurosifilisul, în cadrul infecțiilor oportuniste care complică evoluția infecției cu HIV. Distribuția pe grupe de vârstă și manifestările clinice fac, de obicei, mai ușoară diferențierea între degenerescența combinată subacută a măduvei și scleroza multiplă, dar leziunile spinale focale, însoțite de simptomul Lhermitte, pot apărea și în deficitul de vitamina B<sub>12</sub>.

În fine, scleroza multiplă, fiind o boală cunoscută unei bune părți din populație, prin intermediul bolnavilor cunoscuți sau întâlniți întâmplător, poate să dea impresia unor persoane sugestibile că au o astfel de suferință, mai ales când este vorba de simptome vagi cum ar fi mici vertije, parestezii trecătoare etc. Un examen neurologic obiectiv competent poate înlătura astfel de false temeri; în spatele unor acuze neurologice polimorfe care pot fi întâlnite și în scleroza multiplă, unde nu se găsesc însă semne neurologice obiective, pot sta suferințe psihiatrice care necesită tratament de specialitate sau diverse situații revendicative (obținere de avantaje necuvenite, pensionări etc.)

### Tratamentul bolilor demielinizante

În general, recomandarea tratamentului se va face cu multă prudență în cazul pacienților care suferă de scleroză multiplă, deoarece nici un agent terapeutic nu și-a dovedit eficacitatea în modificarea evoluției pe termen lung a bolii, iar, pe de altă parte, o proporție semnificativă a celor afectați nu sunt incapacitați timp de câteva decenii. Cu toate acestea, pentru controlul cazurilor individuale sunt adesea folosite tratamente care ameliorează simptomele existente și care grăbesc recuperarea după recăderi.

### Tratamentul puseelor acute

Deoarece istoria naturală a puseului este evoluția spontană spre recuperare, nu este necesară folosirea tratamentelor pentru fiecare exacerbare. Corticosteroizii, de preferință administrați intravenos în doze mari (metilprednisolon), scurtează durata puseului acut și au mai puține efecte secundare decât steroizii administrați pe cale orală sau intramusculară. O ameliorare se observă după administrarea a 3-5g de metilprednisolon, administrat prin perfuzie intravenoasă timp de câteva zile. Administrarea intravenoasă a metilprednisolonului reduce edemul tisular în zonele de inflamație acută și modifică temporar permeabilitatea barierei hemato-encefalice. Efectele imunologice ale administrării de metilprednisolon includ o reducere a activității macrofagelor.

### Tratamentul simptomatic

Multe din manifestările sclerozei multiple pot fi ameliorate prin medicație simptomatică. Pacienții care au probleme urinare din cauza afectării măduvei pot să-și golească mai ușor vezica prin

compresiune abdominală, stimulare perineală, sau să accepte un grad tolerabil de incontinență. Senzația de micțiune imperioasă sau frecvența mare a micțiunilor răspunde bine la administrarea de preparate cu acțiune anticolinergică (oxibutinin sau propantelin), dar atunci când funcția detrusorului și cea a sfincterului se decuplează, determinând în același timp o umplere insuficientă și o imposibilitate de golire, tratamentul preferat este autocateterizarea intermitentă, ușor de efectuat de pacienții motivați care au o vedere bună și mișcări adecvate ale brațelor. Această metodă asigură o golire completă a vezicii cu avantaje considerabile pentru viața socială și pentru somn. Utilizarea permanentă a unui cateter este preferabilă unei incontinențe cu riscurile asociate de escoriații cutanate. Constipația va fi controlată prin modificarea dietei și utilizarea unor laxative, evitând agenți care exercită acțiuni direct asupra peretelui intestinal.

Funcția sexuală este adesea tulburată la bărbați cu demielinizare spinală. Potența poate fi restaurată prin injecții intracavernose de papaverină iar tehnicile mai complicate de stimulare a ejaculării se folosesc pentru a reda fertilitatea bărbaților impotenți care doresc să aibă copii.

Alterarea mobilității în scleroza multiplă este rezultatul scăderii de forță musculară, a deteriorării coordonării, a spasticității, a senzației de oboseală și a pierderii simțului proprioceptiv. Tremurătura poate fi controlată prin folosirea *beta*-blocantelor și ocazional a isoniazidei, primidonei și blocarea receptorilor dopaminei. S-au folosit și procedee chirurgicale stereotaxice pentru stabilizarea mișcărilor unui braț la pacienți care nu mai puteau îndeplini activități esențiale ale vieții de zi cu zi. Nesiguranța consecutivă unor tulburări vestibulare poate fi ameliorată cu ajutorul unor sedative vestibulare. Oboseala poate constitui un handicap pentru pacienți care nu prezintă alte simptome. Un oarecare succes s-a obținut prin administrarea de clorhidrat de amantadină, dar acest simptom este adesea refractar la tratament. Scăderea forței musculare și spasticitatea contribuie în mod diferit la imobilizarea pacienților cu scleroză multiplă, în funcție de căile spinale mai afectate. Diminuarea spasticității poate accentua scăderea forței și, în mod paradoxal, reduce capacitatea de mobilizare deoarece pacienții au nevoie de un tonus muscular ridicat pentru a putea sta în picioare. Administrarea intravenoasă a unor doze mari de metilprednisolon, a baclofenului, a dantrolenului de sodiu sau a tizanidinului are un oarecare efect asupra spasticității și folosirea lor se indică la persoane care au păstrat o oarecare forță musculară sau la cei care au spasme dureroase, crampe musculare și care nu mai încearcă să stea în picioare sau să meargă. Aceste medicamente pot fi folosite în asociere, deoarece fiecare dintre ele acționează la niveluri diferite în cadrul mecanismelor de menținere a tonusului muscular. Spasticitatea poate fi diminuată prin administrarea intratecală de baclofen, cu ajutorul unei pompe, sau, în ultimă instanță, prin întreruperea chirurgicală a căilor reflexe sau prin secționarea tendoanelor, dar aceste tehnici chirurgicale trebuie considerate ca având rezultate ireversibile.

Manifestările paroxistice ale sclerozei multiple răspund, de obicei, foarte bine la tratament. Astfel crizele tonice de trunchi cerebral se opresc imediat după administrarea de carbamazepin sau a altor anticonvulsivante care cresc stabilitatea membranei. Aceleași droguri sunt utile pentru pacienții cu nevralgie trigeminală și cu forme refractare ale durerii datorită demielinizării spinale; aceste simptome dureroase sunt, de asemenea, influențate de starea de spirit și răspund bine la antidepresive.

### Influențarea evoluției sclerozei multiple

Încercările de a influența evoluția sclerozei multiple se bazează pe ipoteza că leziunile tisulare sunt mediate imunologic.



Stimularea imună cu *gama*-interferon agravează boala în timp ce supresia imună stabilizează evoluția clinică a acesteia în cazurile de progresie rapidă. Efectele negative ale supresiei imune sunt însă frecvente iar beneficiile tratamentului se mențin doar scurtă vreme, ceea ce face acest tratament să nu fie întotdeauna util.

O metaanaliză a studiilor în care s-a folosit azatioprina confirmă semnificația statistică a eficienței sale dar și rolul limitat la nivel individual al acestui agent imunosupresor cu toleranță bună. Majoritatea pacienților la care tratamentul ar putea modifica favorabil evoluția bolii primesc azatioprină, această atitudine având o justificare teoretică și permițând obținerea de rezultate modeste; nu există dovezi că efectul azatioprinei ar putea fi amplificat printr-o terapie combinată cu metilprednisolonul.

Ciclosporina influențează în bine evoluția bolii, rata recăderilor și gravitatea simptomelor, dar numai dacă se administrează în doze care sunt greu tolerate. Prin comparație cu azatioprina, care este bine tolerată dar are rezultate modeste, ciclosporina este probabil eficace, dar asociată cu efecte adverse inacceptabile, cel puțin nu pentru scleroza multiplă. Nici unul din aceste preparate (ciclosporina și azatioprina) nu este recomandabil majorității pacienților. S-a folosit și epurarea plasmatică (plasmafereza) în speranța că se va putea obține un rezultat asemănător celor obținute în alte afecțiuni inflamatorii, dar numai ca un adjuvant al tratamentului imunologic și fără să se constate un efect suplimentar.

Probleme similare au caracterizat evaluarea ciclofosfamidei la bolnavii cu scleroză multiplă. După o serie de rapoarte inițiale care menționau ameliorarea simptomelor la pacienții cu boală progresivă cronică, studiile care au analizat dozele eficace au confirmat toxicitatea potențială a ciclofosfamidei, deși doze mici și repetate lunar permit o navigație între toxicitate și eficacitate. O comparație între tratamentul care consta din administrarea intravenoasă a ciclofosfamidei asociată cu corticosteroizi pe cale bucală și cel în care se administra ciclofosfamidă per os sau prednisolon la fiecare două zile și schimb plasmatic săptămânal nu a pus în evidență nici o deosebire în ceea ce privește rezultatele obținute la cele două grupuri de bolnavi. Cu toate acestea, mulți neurologi folosesc încă tratamentul cu doze mici și repetate de ciclofosfamidă la pacienții la care are loc o deteriorare rapidă, pentru care inactivitatea terapeutică este inacceptabilă, atât pentru bolnav cât și pentru medic. Prin tratamentul sclerozei multiple cu *beta*-interferon au fost obținute rezultate promițătoare. După trei ani de tratament pacienții cu episoade recurente au marcat o reducere cu o treime a puseelor acute, fără însă ca aceasta să influențeze evoluția bolii sau incapacitatea. La cei tratați s-a remarcat, de asemenea, o reducere cu 60–70% a numărului de leziuni recente identificate cu ajutorul rezonanței magnetice nucleare.

Ținând seama de beneficiile parțiale pe care le are supresia imună la pacienții cu scleroză multiplă, nu trebuie neglijați și alți agenți cu acțiune mai radicală și cu efecte imunologice mai precise decât cele pe care le au imunosupresoarele nespecifice, agenți care ar constitui o cale alternativă de intervenție în secvența de evenimente care duc la instalarea leziunilor. Astfel, s-au folosit anticorpi monoclonali care lizează limfocitele T sau care le blochează activitatea, proiectați în așa fel încât să reducă la minimum răspunsurile anti-idiotipice (prin hibridarea regiunilor imunoglobulinice murine variabile cu regiuni imunoglobulinice umane constante). Acești anticorpi au fost utilizați în cadrul unor studii necontrolate, preliminare, și se afirmă că ar fi avut rezultate bune dar nevalidate încă. Este cel mai promițător efort terapeutic recent care poate fi întrevăzut ca folositor în viitorul apropiat.

## Mielinoliza pontină centrală

Această afecțiune nu este rară. O mare parte din cazurile descrise inițial au prezentat tulburări metabolice care erau determinate de abuzul de alcool, dar afecțiunea se manifestă și în asociere cu encefalopatia Wernicke, cu ciroza nealcoolică, cu boala Wilson, după transplantul de ficat, ca o complicație a uremiei și hemodializei, după emeze prelungite și după terapia diuretică. În fiecare din aceste circumstanțe, persoanele afectate prezintă hiponatriemie înainte de instalarea simptomelor neurologice. Această observație a dus la ipoteza că mielinoliza pontină centrală este consecința unei corectări excesive a hiponatriemiei. Leziunile pontine sunt corelate atât cu gradul de hiponatriemie cât și cu rata cu care se face corectarea. Pornind de la un nivel de 110 milimoli/litru, sau de la o rată de corectare mai mare de 2 milimoli/l/oră, riscul de mielinoliză pontină centrală este tot mai ridicat. În hiponatriemia acută, schimbările care survin în concentrația sodiului sunt mai bine tolerate decât în cazul hiponatriemiei cronice. Mielinoliza pontină centrală se întâlnește uneori după corectarea rapidă a hipernatriemiei.

Boala afectează căile situate central din punte și se întinde centrifug. Tabloul clinic complet este cel al unei paralizii flasce, cu pareză sau paralizie facială și bulbară, mișcări dezordonate ale globilor oculari, pierderea echilibrului și alterarea stării de conștiință. Fenomene care să indice existența hiponatriemiei nu sunt, de obicei, prezente, deoarece demielinizarea pontină urmează corectării nivelului seric al sodiului. Prognosticul depinde de tulburarea metabolică de bază. Stabilizarea sodiului seric și tratamentul insuficienței bulbare permite adesea o recuperare neurologică completă. Această tulburare nu are recurențe spontane.

Caracteristicile clinice ale bolii sunt distincte și diagnosticul nu ridică probleme, afară de cazul în care s-a ignorat scăderea sodiului seric. Modificările acute de mielinoliza centrală pontină pot fi puse în evidență prin tehnici imagistice și ele se observă și după vindecarea clinică.

## Scleroza difuză

Sub acest nume sunt grupate o serie de boli metabolice care afectează substanța albă cerebrală. Dintre bolile care au constituit grupul inițial se pot menționa scleroza difuză sudanofilă, boala Pelizaeus-Merzbacher, scleroza difuză Krabbe (leucodistrofia cu celule globoide), scleroza difuză Canavan (degenerescența spongioasă a substanței albe), boala Alexander și leucodistrofia metacromatică. Toate acestea sunt sindroame dismielinizante însoțite de aspecte microscopice caracteristice, cu simptome clinice specifice și deficite enzimatic determinate genetic.

## Boala Schilder

Boala Schilder este caracterizată de apariția unor zone de demielinizare bine demarcate în partea posterioară a emisferelor cerebrale, însoțită de proliferare glială și păstrarea axonilor. Boala apare în copilărie și este rară. Multe din cazurile diagnosticate drept boală Schilder erau în realitate cazuri de adreno-leucodistrofie. Unii specialiști continuă să susțină că boala Schilder este o formă deosebit de severă a sclerozei multiple care apare în copilărie sau la începutul vieții adulte.

Boala se instalează insidios la un copil aparent sănătos, manifestările fiind afectarea intelectului și tulburări de mers. În stadiu de debut apar tulburări vizuale, deteriorare mintală, epilepsie, afazie, scădere de forță și lipsă de coordonare a



mişcărilor membrelor, dar evoluția obișnuită este cu instalarea orbirii corticale și paralizia spastică progresivă a membrelor. Capacitatea sensibilității discriminative este alterată, cu pierderea sensibilității profunde și superficiale. Tulburările mintale sunt caracteristice pentru demență progresivă, crize epileptice generalizate sau focale putând surveni în orice stadiu. Boala este progresivă și, de obicei, fatală în 1-2 luni, deși pot apărea remisiuni temporare cu durata de ani de zile. Nu există tratament exceptând tratamentul simptomatic al crizelor epileptice.

Instalarea precoce a orbirii însoțită de demență progresivă și paralizie spastică constituie un tablou clinic distinctiv, dar este necesar să se facă diagnosticul diferențial cu o tumoră intracraniană în cazurile în care simptomele sunt unilaterale și dacă apare edem papilar. EEG este utilă pentru a face deosebirea de panencefalita subacută sclerozantă. Tehnicile imagistice pun în evidență zone întinse de substanță albă cu atenuare redusă în ambele emisfere cerebrale, dar aceasta nu este o imagine specifică. Încetinirea vitezei de conducere motorii din cauza implicării nervilor periferici este un simptom care apare în boala Krabbe și în leucodistrofia metacromatică. Granulații metacromatice pot fi puse în evidență în urină. În această boală este posibilă reducerea arilsulfatazei leucocitare, lucru care nu se petrece în scleroza difuză.

### Adrenoleucodistrofia

Sub acest termen sunt grupate un număr de afecțiuni importante caracterizate prin depunerea de acizi grași saturați în toate țesuturile care conțin lipide, fenomenul fiind consecința unei activități deficiente a sintetazei acil-coenzimei A a lanțurilor lungi lipidice din peroxizomi, ceea ce permite acumularea de incluzii de tip citoplasmic-membranar în țesuturile cerebrale. Diagnosticul se stabilește prin examinarea ultrastructurală a nervilor biopsiați din piele sau din conjunctivă.

Această anomalie biochimică acompaniază patru sindroame înrudite: adrenoleucodistrofia infantilă și adrenomieloneuropatia adultă, ambele fiind caracterizate de transmitere legată de sex, precum și adrenoleucodistrofia neonatală și sindromul Zellweger, ambele cu transmitere autosomală recesivă.

Adrenoleucodistrofia infantilă se prezintă cu tulburări de comportament, demență și epilepsie, urmate de implicarea organelor de simț și a sistemelor motorii. Deși o proporție semnificativă din copii fac ulterior insuficiență suprarenală, boala Addison poate să preceadă cu câțiva ani tulburările neurologice.

Adrenomieloneuropatia apare la adulți, manifestându-se cu parapareză și tulburări de sensibilitate la nivelul membrelor inferioare de tip neuropatic, dar diagnosticul este adesea ignorat dacă nu există și insuficiență suprarenală. Identificarea defectului peroxizomal în țesuturile din care pot fi obținute eșantioane a dus la descrierea unor cazuri la care manifestările clinice sunt obscure, incluzând leziuni focale cerebrale, sindromul Klüver-Bucy, demență, degenerare spinocerebeloasă și atrofie olivopontocerebeloasă. Parapareză spastică moderată cu tulburări sfinteriene și neuropatie periferică pot apărea la purtătoarele obligatorii (femei heterozigote) la care se constată o creștere a concentrației de acizi grași cu lanțuri foarte lungi. Gena implicată se află pe cromozomul X, la Xq28, în apropierea genei pentru deficiența de G-6- fosfat dehidrogenază și pentru pierderea percepției culorilor.

Adrenoleucodistrofia transmisă autosomal recesiv apare la nou-născuți, manifestându-se cu crize epileptice, hipotonie, întârziere mintală, degenerescență retiniană și afectare hepatică. Sexul feminin este afectat mai frecvent decât cel masculin. Deși manifestările clinice și modul de transmitere sunt similare în

adrenoleucodistrofia neonatală și sindromul Zellweger, aceste afecțiuni sunt considerate ca fiind entități separate.

Tratamentul adrenoleucodistrofiilor nu este eficient. Concentrația acizilor grași cu lanțuri foarte lungi este redusă prin administrarea de acid erucic, dar aceasta nu influențează evoluția bolii.

### Bibliografie

- Berman, M., Feldmann, S., Alter, M., Zilber, N., and Kahana, E. (1981). *Acute transverse myelitis: incidence and aetiological considerations*. In: *Neurology* 31, 966-71.
- Birk, K., Ford, C., Smeltzer, S., Ryan, D., Miller, R., and Rudick, R.A. (1990). *The clinical course of multiple sclerosis during pregnancy and the puerperium*. In: *Archives of Neurology* 47, 738-42.
- Callanan, M.M., Logsdail, S.J., Ron, M.A., and Warrington, E.K. (1989). *Cognitive impairment in patients with clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis*. In: *Brain* 112, 361-74.
- Canadian Cooperative multiple sclerosis study group (1991). *The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis*. In: *Lancet* 337, 441-6.
- Compston, D.A.S. (1991). *Genetic susceptibility to multiple sclerosis*. In: *McAlpine's multiple sclerosis*. (ed. W.B. Matthews), pp. 301-19. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Duquette, P., et al. (1987). *Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients*. In: *Journal of Pediatrics* 111, 359-63.
- Ebers, G.C., et al. (1986). *A population based study of multiple sclerosis in twins*. In: *New England Journal of Medicine* 315, 1638-42.
- Fenichel, G.M. (1982). *Neurological complications of immunisation*. In: *Annals of Neurology* 12, 119-28.
- Hammond, S.R., et al. (1988). *The epidemiology of multiple sclerosis in three Australian cities: Perth, Newcastle and Hobart*. In: *Brain* 111, 1-25.
- Hickey, W.F. (1991). *Migration of hematogenous cells through the blood brain barrier and the initiation of CNS inflammation*. In: *Brain Pathology* 1, 97-105.
- IFNB Multiple Sclerosis Study Group. (1993). *Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. 1. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. In: *Neurology*, 43, 655-61.
- Kermode, A.G., et al. (1990). *Breakdown of the blood brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis*. In: *Brain* 113, 1477-89.
- McDonald, W.I. (1986). *The pathophysiology of multiple sclerosis*. In: *Multiple sclerosis*, (ed. W.I. McDonald and D.H. Silberberg), pp. 112-33. Butterworth, London.
- Miller, D.H., Ormerod, I.E.C., Rudge, P.R., Kendall, B.E., Moseley, I.F., and McDonald, W.I. (1989). *The early risk of multiple sclerosis following isolated acute syndromes of the brainstem and spinal cord*. In: *Annals of Neurology* 26, 635-9.
- Miller, H.G., Stanton, J.B., and Gibbons, J.L. (1956). *Parainfectious encephalomyelitis and related syndromes*. In: *Quarterly Journal of Medicine* 25, 427-505.
- Miller, R.H., French Constant, C., and Raff, M.C. (1989). *The macroglial cells of the rat optic nerve*. In: *Annual Review of Neuroscience* 12, 517-34.
- Moser, H.W., Moser, A.E., Singh, I., and O'Neill, B.P. (1984). *Adrenoleucodystrophy: survey of 303 cases: biochemistry, diagnosis and therapy*. In: *Annals of Neurology* 16, 628-41.
- Mumford, C., Wood, N., Kellar-Wood, H., Miller, D.H., Thorpe, J., and Compston, D.A.S. (1994). *The British Isles Survey of Multiple Sclerosis in twins*. In: *Neurology* 44, 11-15.



- Olerup, O. and Hillert, J. (1991). *HLA class II-associated genetic susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation*. In: *Tissue Antigens* 38, 1-15.
- Paty, D.W., Li, D.K.B., and The IFNB Multiple Sclerosis Group. (1993). *Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. MRI results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. In: *Neurology*, 43, 662-7.
- Prineas, J.W. (1985). *The neuropathology of multiple sclerosis*. In: *Handbook of clinical neurology*. (ed. P.J. Vinken, G.W. Bruyn, and H.L. Klawans), Vol. 3 (47), pp. 213-57. Elsevier Science Publishers, Amsterdam.
- Sadovnick, A.D., Baird, P.A., and Ward, R.H. (1988). *Multiple sclerosis; updated risks for relatives*. In: *American Journal of Medical Genetics* 29, 533-41.
- Sandberg-Wollheim, S., Bynke, H., Cronqvist, S., Holtas, S., Platz, P., and Ryder, L.P. (1990). *A long term prospective study of optic neuritis: evaluation of risk factors*. In: *Annals of Neurology* 27, 386-93.
- Sibley, W.A., Bamford, C.R., and Clark, K. (1985). *Clinical viral infections and multiple sclerosis*. In: *Lancet* i, 1313-15.
- Sibley, W.A., Bamford, C.R., Clark, K., Smith, M.S., and Laguna, J. F. (1991). *A prospective study of physical trauma and multiple sclerosis*. In: *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 54, 584-9.
- Sterns, R.H., Riggs, J.E., and Schochet, S.S. (1986). *Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatraemia*. In: *New England Journal of Medicine* 314, 1535-42.
- Tyler, K.L., Gross, R.A., and Cascino, G.D. (1986). *Unusual viral causes of transverse myelitis: hepatitis A virus and cytomegalovirus*. In: *Neurology* 36, 855-8.
- Yutkin, P.L., et al. (1991). *Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis*. In: *Lancet* 338, 1051-5.
- Weinshenker, B.G., et al. (1989). *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course*. In: *Brain* 112, 1419-28.



## 10. Tulburările motilității

C.D. MARSDEN

(Traducerea: Elena Constantinescu)

Afecțiunile sistemelor motorii extrapiramidale conduc fie la o sărăcie de mișcare (akinezie), acompaniată de o creștere a tonusului muscular (rigiditate), fie la mișcări involuntare anormale (diskinezii), adesea însoțite de o reducere a tonusului muscular. Sindromul rigido-akinetic, numit parkinsonism, și diskineziile reprezintă cei doi poli care delimitează întregul spectru al tulburărilor de motilitate.

### Sindroame rigido-akinetice

#### Boala Parkinson

##### Definiție

Este o boală cu debut insidios, de obicei în a 2-a jumătate a vieții, caracterizată prin akinezie, rigiditate, anomalii posturale și tremor, având caracter lent progresiv (fig. 10.1). Simptomele bolii Parkinson, descrise de James Parkinson, în 1817, ca "paralizie agitantă" sunt astăzi atribuite deficienței de dopamină la nivelul striatului ca urmare a pierderii de neuroni din *substantia nigra*. Anatomopatologic se constată pierderea neuronilor pigmentari din zona compactă a substanței negre și prezența unor incluziuni eozinofile, corpii Lewy, în restul neuronilor.

##### Etiologie

Cauza bolii Parkinson este necunoscută. Un sindrom rigido-akinetic asemănător, cu tremor caracteristic, a fost semnalat în urma epidemiei de encefalită letargică (1918-1930) (parkinsonism postencefalic). Medicamentele neuroleptice, ca reserpina, fenotiazinele, butirofenonele, pot și ele produce acest tablou clinic (parkinsonism indus medicamentos) prin blocarea receptorilor dopaminergici din striat.

Parkinsonismul poate fi trăsătura principală a altor boli degenerative ale sistemului nervos central, manifestate clinic sub forma variatelor sindroame "parkinsonism plus", dar în aceste cazuri se asociază și alte anomalii, definitorii (tabelul 10.1). Este vorba despre paralizia supranucleară progresivă, atrofia multisistemică și degenerescența corticobazală, prezentate în continuare.

Parkinsonismul poate fi, de asemenea, expresia oricărei boli care produce leziuni difuze cerebrale. Pe lângă demență, paralizii, alte semne de leziuni cerebrale, se dezvoltă adesea un sindrom rigido-akinetic. La unii pacienți, degenerescența cu corpi Lewy se întinde de la nucleii pigmentari din trunchiul cerebral până la cortexul cerebral, realizând o boală cu corpi Lewy difuză, cu demență și parkinsonism. Parkinsonismul mai poate fi evident în boala Alzheimer și în bolile cerebrovasculare, ca și în multe alte afecțiuni (tabelul 10.2). "Parkinsonismul aterosclerotic" este un termen care a creat însă confuzie. Fără îndoială că parkinsonismul poate apărea ca simptomatologie în bolile cerebro-vasculare, dar leziunile vasculare cerebrale nu pot constitui cauza bolii

Parkinson pure, deoarece *substantia nigra* este mai puțin vulnerabilă la leziuni vasculare. Leziunile focale izolate ale substanței negre prin traumatisme, tuberculoame, tumori pot duce la hemiparkinsonism contralateral, dar acestea sunt cazuri foarte rare.

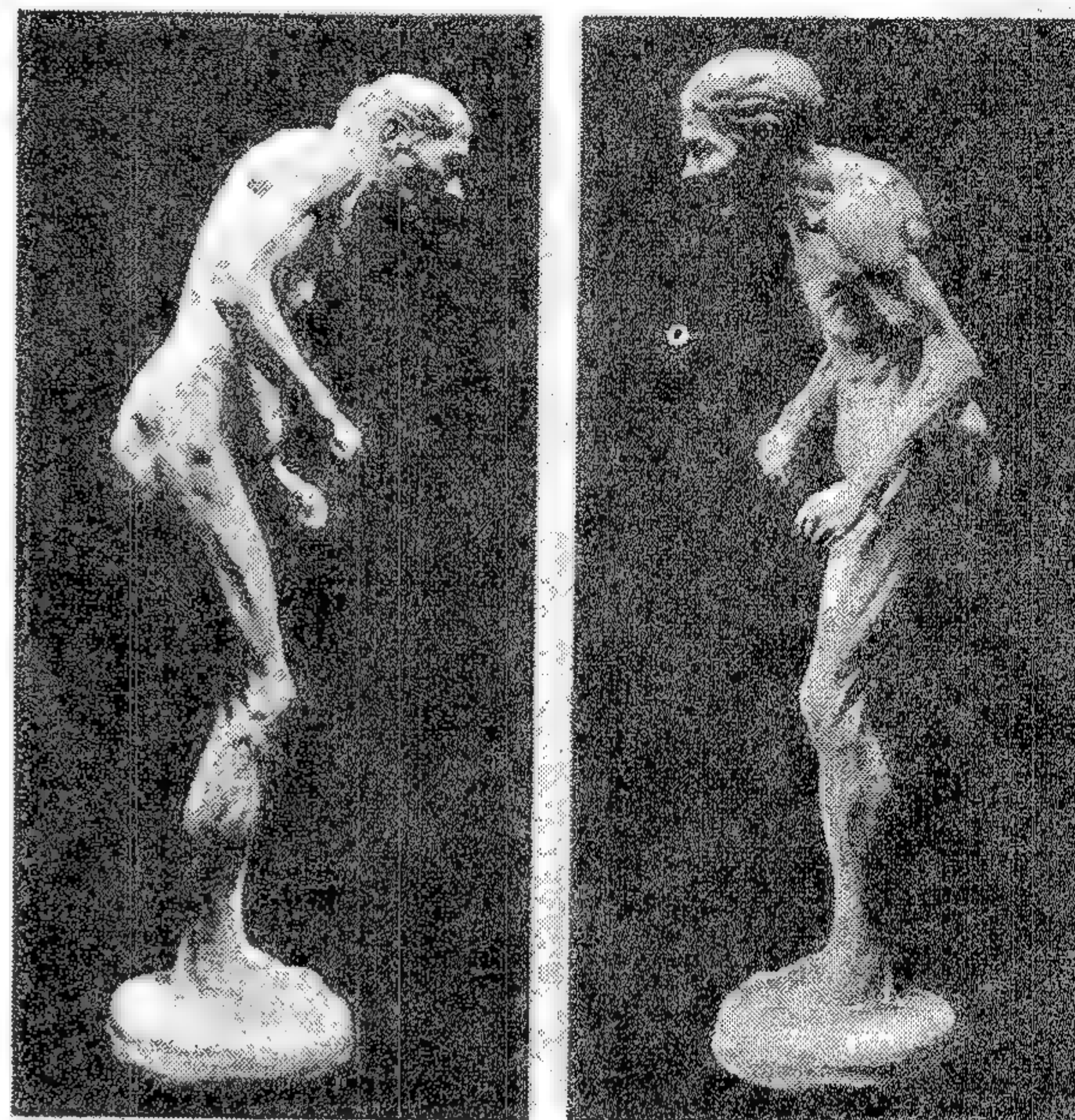


Fig. 10.1. Reproducere după o fotografie a "Statuetei patologice" a lui Paul Richter, înfățișând un pacient cu boală Parkinson.

Tabelul 1.10. Cauzele sindromului rigido-akinetic la adult

Parkinsonism pur	Parkinsonism -plus
Boala Parkinson	Paralizia supranucleară progresivă
Parkinsonism indus medicamentos	Atrofia multisistemică
Parkinsonism postencefalic	Degenerescență olivopontocerebeloasă
Toxicitatea MPTP	Degenerescența striatonigrală
Alte toxice (mangan, monoxid de carbon)	Insuficiența sistemului autonom
	Degenerescență corticobazală
	Sindromul parkinsonism-demență-SLA (Guam)
	Calcifierea ganglionilor bazali

SLA = scleroză laterală amiotrofică

MPTP = 1-metil-4-fenil-1,2,3,6 - tetrahidropiridină

Boala Parkinson este o afecțiune frecventă, cu o prevalență în jur de 1 la 1000, putând ajunge la 1 la 200 în populația vârstnică. Apare în toate zonele lumii și în toate grupele etnice (deși este probabil mai puțin frecventă în China și Africa), în toate clasele sociale și este ceva mai frecventă la bărbați decât la femei. În cele mai multe cazuri, factorii ereditari nu pot fi implicați, dar



la 5–10% dintre pacienți există antecedente heredocolaterale. Există cazuri rare de agregare familială, cu transmitere dominantă și datele genetice obținute sugerează influența unei gene dominante cu penetranță redusă. Totuși, studiile mai recente pe gemeni identici nu au putut evidenția o concordanță mare atunci când unul dintre gemeni este afectat. Aceasta sugerează că boala nu este ereditară.

**Tabelul 10.2. Afecțiuni cerebrale difuze ce realizează demență la adult și pot fi însoțite de parkinsonism**

Frecvente	Rare
Boala Alzheimer (inclusiv demența senilă)	Boala Pick
Boala difuză cu corpi Lewy	Boala Creutzfeldt-Jacob
Demența multiinfarct	Intoxicația cu mangan
Boala Binswanger	Neuroleues
Angiopatia congofilică	Cisticercoza
Traumatisme craniene (de exemplu la boxeri)	Hidrocefalia comunicantă
Anoxie cerebrală	

Studiile extensive nu au reușit să identifice un agent viral responsabil de boala Parkinson, iar încercările de a explica toate cazurile ca efecte reziduale ale encefalitei letargice au eșuat. Boala Parkinson nu există la animale și nici nu poate fi transmisă animalelor, care probabil nu trăiesc destul de mult pentru a dezvolta o astfel de boală.

Toxinele pot produce parkinsonism la om. În cursul sintezei unui substituent al heroinei, meperidina, unele persoane consumatoare de droguri au primit în mod întâmplător un contaminant, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). La câteva zile de la injectarea acestui compus s-a constatat apariția unui parkinsonism acut sever, asemănător întru totul bolii idiopatice. Aceasta a dus la o căutare insistentă a unor toxine similare în mediul înconjurător, dar deocamdată nu s-a identificat nici una. MPTP nu este ea însăși o toxină activă; ea este convertită în creier de către monoaminooxidaza B la 1-metil-4 fenil-piridinium (MPP<sup>+</sup>), care este depozitat în neuronii dopaminergici (mai mult decât în cei nonadrenergici) prin sistemul de receptare a dopaminei. În neuronii dopaminergici MPP<sup>+</sup> se leagă de neuromelanină și este concentrat în mitocondrii. MPP<sup>+</sup> paralizează ciclul I al activității mitocondriale și duce la moartea celulară prin stresul oxidativ și producerea de radicali liberi.

**Anatomopatologie și biochimie**

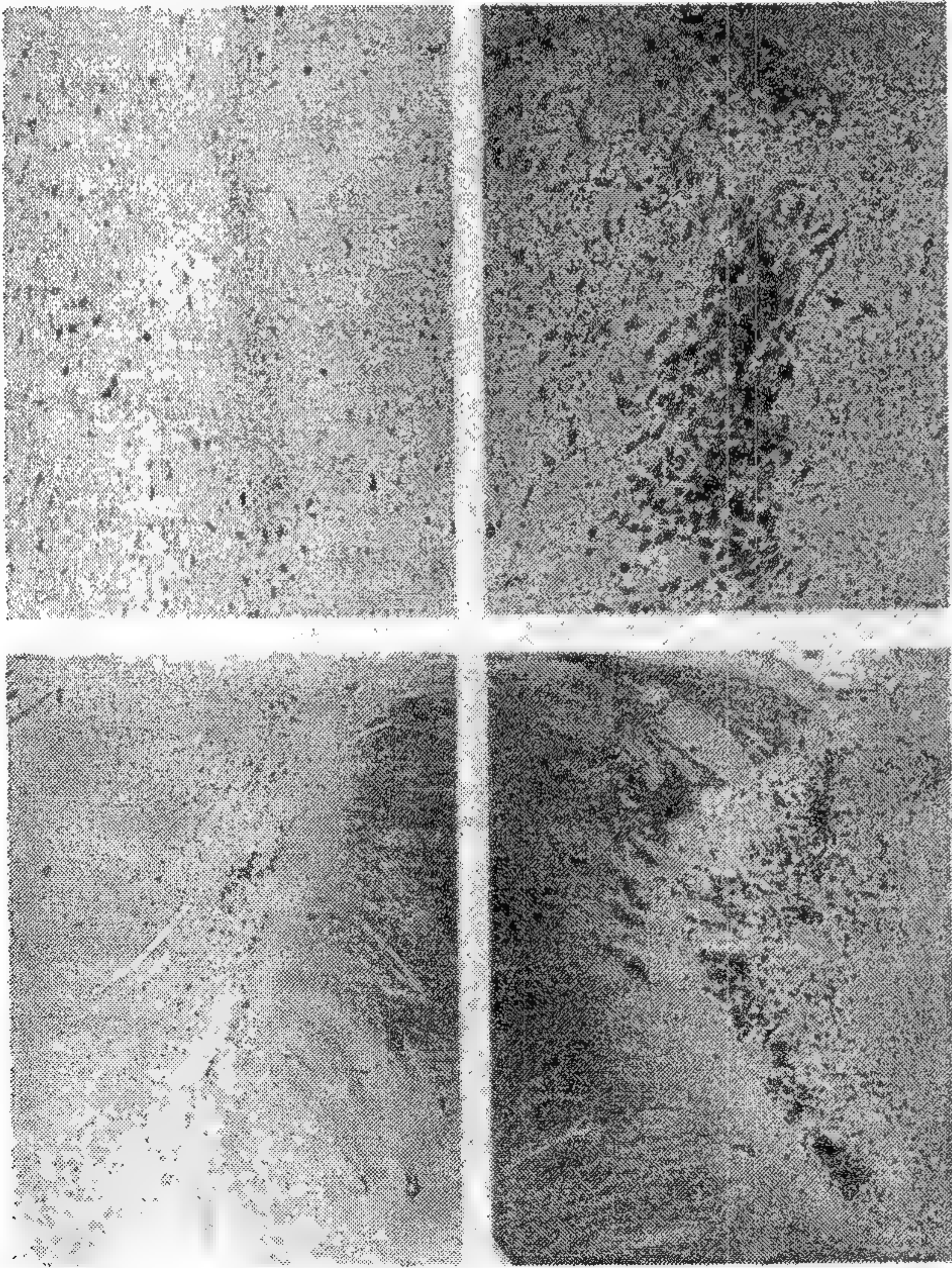
**Anatomie**

Anomalia esențială este scăderea numărului de neuroni pigmentari din *pars compacta* a substanței negre (fig. 10.2). Acești neuroni, care conțin neuromelanină, proiectează în nucleul caudat și putamen (neostriat) și folosesc ca neurotransmițător dopamina. Regiunea pigmentară ventro-tegmentară adiacentă, care își proiectează axonii dopaminergici în regiunile mezolimbice și corticale, suferă de asemenea o degenerare. Sunt afectați și alți nuclei pigmentari din trunchiul cerebral, printre care și *locus coeruleus* (noradrenergic).

În toate cazurile de boală Parkinson, neuronii pigmentari degenerați din trunchiul cerebral conțin incluziuni eozinofile, corpi Lewy, caracteristici bolii. Corpii Lewy se găsesc, de asemenea, și la circa 4% dintre pacienții fără Parkinson, deoarece pentru apariția simptomelor clinice trebuie ca 80% din zona compactă să fie degenerată. Corpii Lewy nu apar numai în neuronii pigmentari, ci și în alte zone, incluzând cortexul cerebral, substanța nenumită, cornul lateral al măduvei toracale și chiar ganglionii simpatici. Originea lor nu este cunoscută.

**Biochimie** (tabelul 10.3)

În 1960, Ehringer și Hornykiewicz au descoperit scăderea marcată a dopaminei din striat (mai mult în putamen decât în caudat) și din substanța neagră la pacienții decedați cu boala Parkinson. Scăderea dopaminei din nucleul caudat și putamen se corelează cu pierderi celulare masive, atrofie precum și proliferare glială în substanța neagră, leziunile fiind mai severe și difuze la pacienții cu afectare postencefalică decât la cei cu boală Parkinson idiopatică. Există o corelație strânsă între nivelul pierderilor celulare din substanța neagră, nivelul depleției de dopamină din striat și severitatea akineziei.



**Fig. 10.2.** Aspectele anatomopatologice ale bolii Parkinson. Sus, imagini microscopice la putere medie. În stânga, aspect normal, în dreapta, aspect întâlnit la un parkinsonian; jos, imagini microscopice de mare putere. *Substantia nigra* normală conține numeroase celule nervoase pigmentare, cu colorație întunecată intensă, așezate într-o bandă verticală în profunzimea pedunculilor cerebrali. La parkinsonian, *substantia nigra* conține foarte puține celule pigmentare (hemotoxinin- eosină).



Simptomele clinice ale bolii Parkinson nu apar decât după o pierdere mai mare de 50–60% din neuronii nigrali și după o scădere cu 80–85% a concentrației de dopamină din striat. Modificările anatomice, în special sărăcirea în celule nigrale a zonei compacte, sunt progresive. Se presupune că există o lungă perioadă de depleție asimptomatică a dopaminei striatale, până când este atins nivelul critic pentru apariția semnelor clinice. În această perioadă asimptomatică există mai multe mecanisme de compensare a tulburărilor de la nivelul căii dopaminergice nigrostriatale. Concentrația acidului homovanilic, metabolit al dopaminei, scade mai mult decât cea a dopaminei însăși: raportul acid homovanilic / dopamină crește, sugerând o creștere a turnoverului dopaminei. Un al doilea mecanism compensator constă în modificarea sensibilității receptorilor postsinaptici pentru dopamină din striat. La animale, leziunile sistemului nigrostriatal duc la hipersensibilitate de denervare a receptorilor postsinaptici dopaminergici. Acest lucru este demonstrat de creșterea răspunsului farmacologic la agonistii dopaminergici, ca și de creșterea numerică a receptorilor, evidențiată prin tehnici cu liganzi specifici. Aceste tehnici au fost utilizate și la pacienți cu forme clinice de boală Parkinson, iar rezultatele sugerează că și în aceste cazuri există o hipersensibilitate a receptorilor postsinaptici dopaminergici, cel puțin la începutul bolii.

**Tabelul 10.3.** Neurotransmițătorii și enzimele lor în striat în boala Parkinson

	Control	Boală Parkinson	
Dopamina ( $\mu\text{g/g}$ )	37	0,50	9%
Acidul homovanilic ( $\mu\text{g/g}$ )	1,40	2,06	18%
Raportul DA/HVA	2,1	4,1	
Dopadecarboxilaza ( $\text{nmol}/100\text{ mg/h}$ )	432	32	7%
Tirozinhidroxilaza ( $\text{nmol}/100\text{ mg/h}$ )	36	8	22%
Monoaminoxidaza ( $\text{nmol}/100\text{ mg/h}$ )	1520	1650	Normal
Catecol-orto-metiltransferaza ( $\text{nmol}/100\text{ mg/h}$ )	24	20	Normal
5-hidroxitriptamina ( $\mu\text{g/g}$ )		0,14	44%
Noradrenalina ( $\mu\text{g/g}$ )	0,32	0,52	40%
Acetilcolintransferaza ( $\mu\text{mol/g/h}$ )	1,29	37	75%
Decarboxilaza acidului glutamic ( $\mu\text{mol}/100\text{ mg proteină/h}$ )	49	3,9	Normal

DA/HVA = raportul dopamină - acid homovanilic

Valori medii măsurate în putamen, cu excepția noradrenalinei, determinată în nucleul *accumbens*.

Diferențele au fost semnificative statistic la  $p < 0,05$ , cu excepția cazurilor notate "normal".

Datele provin de la Hornykiewicz *et al.* McGeer and McGeer (citați de Marsden și Fehn, 1982, 1987, 1994).

În boala Parkinson sunt afectate majoritatea zonelor cerebrale ce conțin dopamină. În nucleul *accumbens* (care la om formează o parte inferioară a capului nucleului caudat, identificată printr-un conținut mare de noradrenalină), concentrația de dopamină este redusă la aproximativ 42% din normal, în comparație cu 36% reducere în caudat și 9% în putamen. Unele arii ale cortexului cerebral conțin și ele dopamină și se evidențiază o depleție severă de dopamină și în girul paraolfactiv (aria Brodmann 25). Este tentant să se asocieze aceste modificări ale concentrației de dopamină cu tulburările afective și modificările psihice observate la unii pacienți cu boală Parkinson.

Deoarece depleția striatală de dopamină este datorată degenerescenței căii nigrostriatale, enzimele ce participă la sinteza dopaminei sunt și ele foarte scăzute. Activitatea dopadecarboxilazei, o enzimă intraneuronală responsabilă de conversia dopa-dopamină, este foarte scăzută în regiunea nigrostriatală la parkinsonieni. De asemenea, enzima limitantă a ratei, tirozinhidroxilaza, responsabilă de conversia tirozină-dopa este și ea scăzută în regiunile cerebrale conținând dopamină.

Pe lângă modificarea esențială a dopaminei cerebrale, în boala Parkinson a fost semnalată și o depleție mai puțin severă a noradrenalinei și a 5-hidroxitriptaminei. Studiul activității colinergice din preparatele cerebrale post-mortem sugerează că neuronii colinergici din striat sunt relativ respectați de procesul patologic din boala Parkinson. Totuși, s-a descris o reducere a acetilcolintransferazei corticale (marker al neuronilor colinergici), în special la pacienții cu demență. Aceasta reflectă o reducere a neuronilor colinergici din *substantia innominata* care proiectează pe cortexul cerebral. S-au evidențiat și modificări ale glutamatdecarboxilazei (GAD), responsabilă de sinteza acidului gama aminobutiric (GABA): la parkinsonieni, concentrația GAD este scăzută în substanța neagră și cortexul cerebral. Căile eferente majore ale striatului folosesc GABA ca neurotransmițător și modificarea concentrației nigrale a GAD ar însemna o reducere funcțională a acestor eferențe, deoarece terapia cu levodopa restabilește nivelul normal al GAD. Legarea specifică a [ $^3\text{H}$ ]-GABA este și ea alterată în boala Parkinson; există o scădere marcată a situsurilor de legare a GABA din *substantia nigra*, dar în putamen, caudat și cortexul cerebral acestea sunt normal reprezentate. Deoarece căile striatonigrale GABA-ergice fac sinapsă cel puțin în parte cu neuronii dopaminergici nigrali, această reducere a legării nigrale a GABA este interpretată ca datorându-se sărăcirii populației de celule nigrale dopaminergice care conțin receptori pentru GABA. Există și reduceri ale altor sisteme neuronale peptidergice în ganglionii bazali, în special ale celor conținând enkefalină și substanță P.

## Simptome

Debutul este insidios și la 70% dintre pacienți simptomul de prezentare este tremorul care, de obicei, începe unilateral. Tremorul parkinsonian este prezent în repaus, scade în acțiune, este accentuat de emoție sau stres și dispare în somn. La început predomină la membrele superioare, dar mai apoi se poate extinde la față, bărbie și membrele inferioare. El se datorează unor contracții ritmice alternative în mușchii antagoniști, cu frecvență de 4–6 Hz (fig.10.3). La membrul superior sunt caracteristice mișcările ritmice de pronție/supinație și mișcarea de "numărat bani" (*pill rolling*) a policelui în raport cu celelalte degete. Uneori tremorul poate fi mai evident postural sau în acțiune, în special în stadiile inițiale ale bolii, când și frecvența sa este mai rapidă (6-7Hz). Rigiditatea este apreciată de bolnavi ca "înțepeneală musculară", iar examinatorul constată o rezistență plastică la mobilizarea pasivă, egal distribuită între grupele musculare antagoniste și constantă la diferite grade ale amplitudinii mobilizării. Rigiditatea afectează toată musculatura, dar este mai accentuată la nivel cervical și troncular și în musculatura proximală a umărului sau șoldului. Când se asociază tremorul, caracterul plastic continuu al rigidității este întrerupt de blocaje ritmice (fenomenul de "roată dințată"). Akinezia se referă la sărăcia de mișcare (hipokinezie) și la încetineala mișcărilor



(bradikinezie), atât de caracteristice bolii Parkinson. Ea nu este derivată din rigiditate, căci talamotomia stereotaxică (vezi mai jos) poate abolii rigiditatea fără să anuleze akinezia. Există o întârziere în declanșarea mișcărilor, o încetinire în execuția mișcărilor voluntare și o lipsă a mișcărilor automate normale, cum sunt cele ale mimicii și clipitului. Modificările posturale includ flexia generalizată a membrelor, gâtului și trunchiului, și instabilitatea posturală, ducând la căderi.

Aceste patru semne cardinale ale bolii Parkinson – tremor, rigiditate, akinezie și modificări posturale – contribuie la trăsăturile clinice și tulburările caracteristice bolii (fig. 10.1). Fața este imobilă, ca o mască. Vocea își pierde volumul și modularea normală, devenind slabă și monotonă. Pacientul flectat, aplecat înainte, merge cu pași mici, înceti, fără a balansa brațele; poate avea dificultăți la inițierea mersului ("înghețare"), dar, o dată pus în mișcare, poate să fie incapabil de a se mai opri ("festație", precipitare). Poate deveni complet imobil când trece prin cadrul ușii sau printre mobile. Când este în picioare, o împingere îl face să cadă sau să se precipite în direcția impusă, căzând în cele din urmă, dacă nu întâlnește un sprijin solid. Când este așezat, rămâne flectat și imobil ca o statuie. Ridicarea de pe scaun sau întoarcerea în pat pot deveni imposibile. Scrisul devine mic (micrografie), tremurat și dezordonat (fig. 10.4). Mișcările rapide ale mâinilor și picioarelor sunt alterate. Alimentarea, spălătul, autoîngrijirea devin din ce în ce mai dificile.

Deși sensibilitatea obiectivă nu este modificată, pacientul se plânge adesea de oboseală, dureri, disconfort, senzația de frig sau cald. Văzul, auzul, gustul și mirosul rămân normale. Mișcările oculare nu sunt afectate, cu excepția paraliziei convergenței, a unei limitări a privirii în sus și a reducerii vitezei excursiilor voluntare. Pupilele sunt normale. Pleoapele pot tremura (blefaroclonus), pot apărea spasme ale orbicularului (blefarospasm). Scurgerea salivei din gură (deoarece nu poate fi înghițită) și disfagia pot fi, de asemenea, semnalate. Constipația este obișnuită, iar acuzele de micțiuni frecvente și imperioase apar adesea. Transpirația excesivă și pielea grasă (seboreică) contribuie la faciesul caracteristic. Unii pacienți dezvoltă hipotensiune posturală. Reflexele osteo-tendinoase și plantare rămân normale.

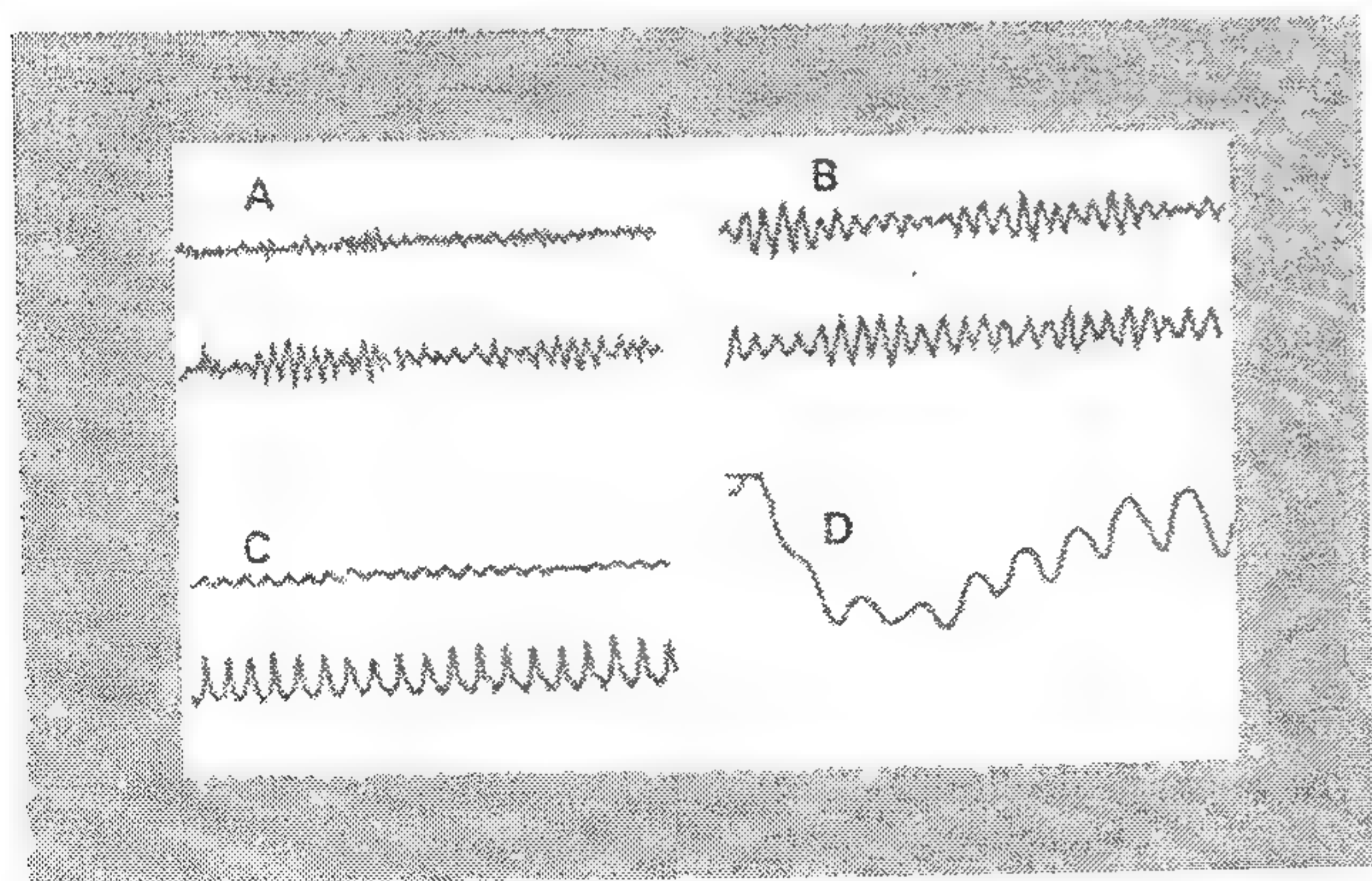


Fig. 10.3. Înregistrări ale tremorului cu accelerometre plasate pe brațul drept (deasupra) și pe brațul stâng (dedesubt) la (a) un pacient cu tremor fiziologic accentuat al brațelor întinse (frecvența 9-10 Hz); b - un pacient cu tremor esențial benign manifestat la întinderea brațelor (frecvență 7 Hz); c - un pacient cu boală Parkinson cu manifestări predominante în stânga, în repaus (frecvența 5 Hz); d - un pacient cu afectare cerebeloasă severă, cu tremor intențional accentuat la proba indice nas în dreapta (frecvența 2-3 Hz). Toate înregistrările au o durată de 4 secunde. (Prin amabilitatea Dr. M. Gresty).

La început, majoritatea pacienților au funcțiile intelectuale normale, deși se pot detecta unele tulburări ale abilităților cognitive, legate de funcțiile lobilor frontali; alteori, încetinirea proceselor de gândire (bradifrenia) și dificultățile de memorie și de evocare a cuvintelor (care rămân "pe vârful buzelor") pot fi evidente. Și tratamentul poate induce tulburări mentale și, cu trecerea timpului și cu progresia bolii, o parte din pacienți dezvoltă tulburări mentale organice. Depresia este foarte frecventă, apărând la peste 30% dintre pacienți, adesea remarcată înaintea apariției semnelor fizice caracteristice. Cea mai frecventă reacție adversă mentală a medicamentelor sunt stările confuzionale, dar pot apărea și tulburări de comportament, psihoze schizofreniforme și halucinoze izolate. Mulți pacienți acuză, în stadiile avansate ale bolii, agravarea încetinelii în gândire și a tulburărilor de memorie, iar o parte dintre ei dezvoltă o demență globală (circa 20%). Aceasta se poate datora asocierii bolii Alzheimer, afecțiune probabilă la această populație vârstnică, sau unei boli difuze cu corpi Lewy. Apariția demenței la un parkinsonism necesită oricum investigarea completă a acestuia, pentru a exclude alte cauze tratabile.

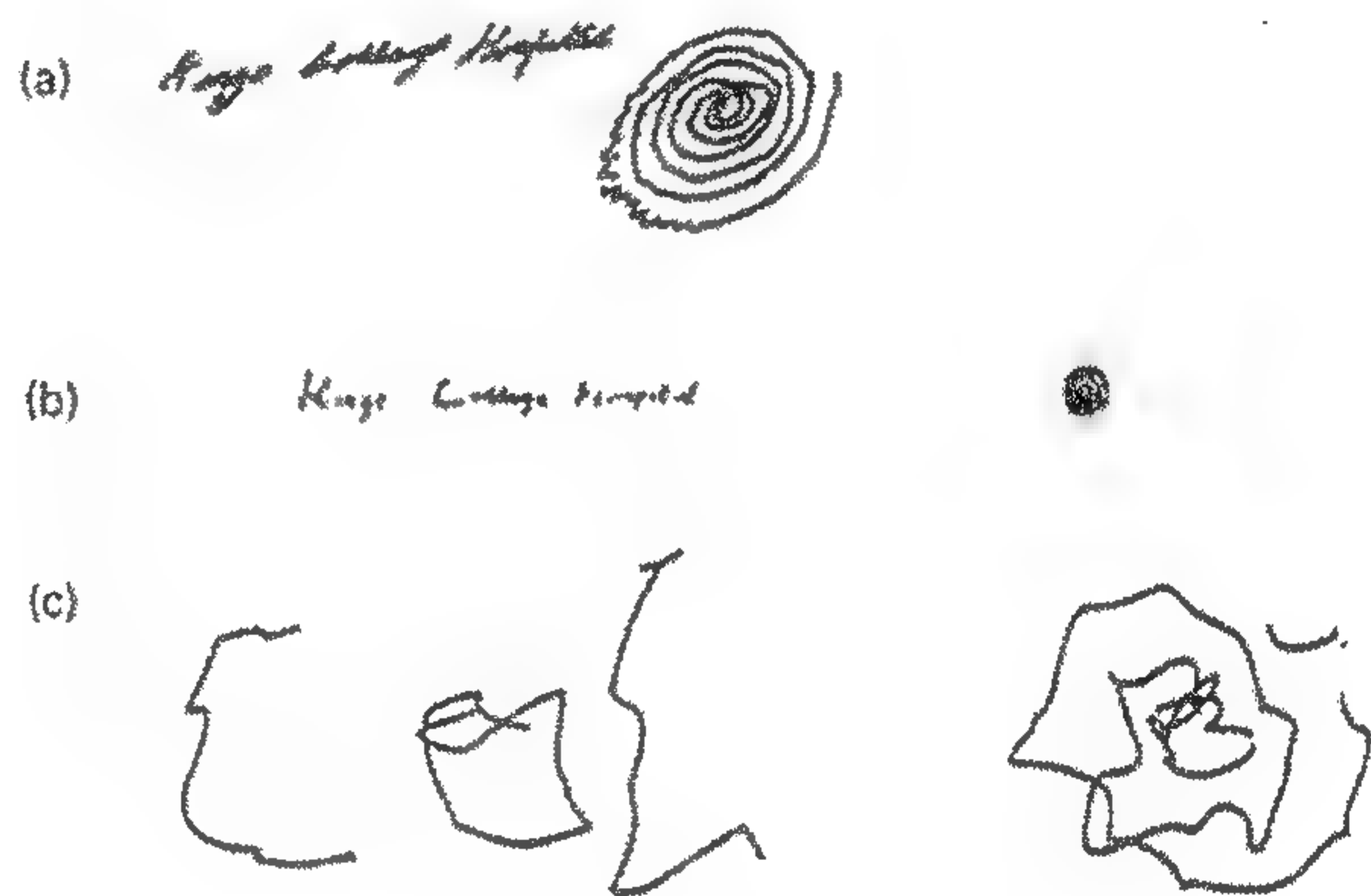


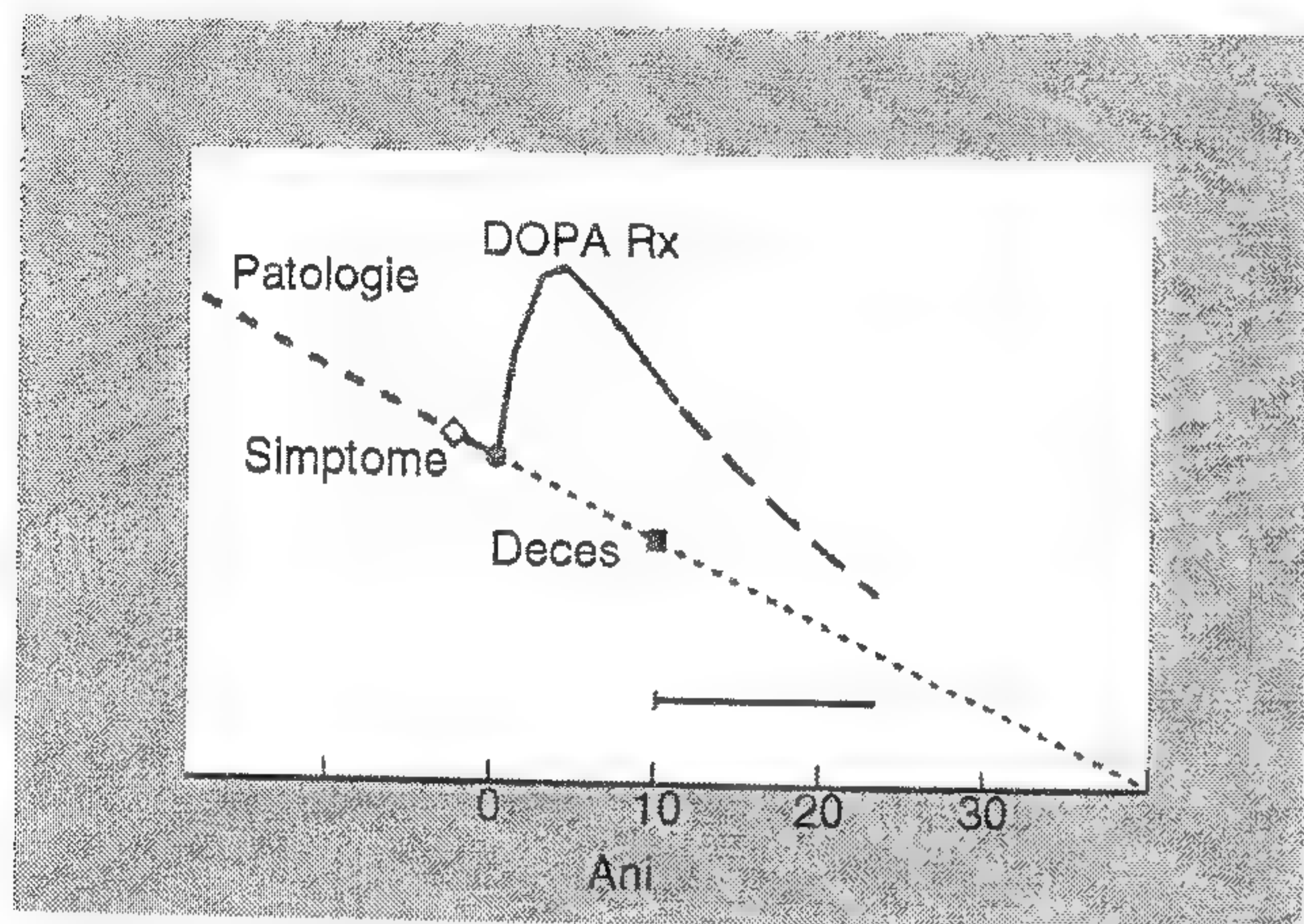
Fig. 10.4. Mostre de scris și desene ale unei spirale de la: a - o femeie de 50 de ani cu tremor esențial benign; b - un bărbat de 38 de ani cu boală Parkinson; c - un tânăr de 20 de ani cu distonie de torsiune (care încearcă să scrie "colegiu").

## Evoluție

Vârsta medie de debut a bolii Parkinson este în jur de 55 de ani. Debutul sub 40 de ani este rar, dar după această vârstă incidența crește exponențial. Majoritatea pacienților localizează simptomele de debut unilateral, dar progresia bolii duce de regulă la semne bilaterale. Semnele și simptomele strict unilaterale (hemiparkinsonism) sunt neobișnuite. La cei mai mulți pacienți boala se agravează inexorabil, ducând la accentuarea tulburărilor în vorbire, alimentare, spălat, îmbrăcat, menținerea ortostațiunii și la mers. Cei mai sever afectați ajung în cele din urmă imobilizați în fotoliu sau la pat și anartrici. Mulți pacienți pot rămâne însă relativ activi, deși au restricții crescânde în activitate, și mor din alte cauze. Ritmul de progresie a bolii este foarte variabil. Înaintea apariției terapiei cu levodopa decesul survenea în medie la



9 ani de la debut (fig.10.5); extremele fiind cazuri benigne cu progresie foarte lentă pe o perioadă de 30 de ani sau mai mult, sau, dimpotrivă, parkinsonismul malign, cu deces în 1–2 ani de la debut. Mortalitatea era de 3 ori mai mare decât în populația generală corespunzătoare ca vârstă și sex. Decesul se producea de obicei din cauze vasculare, prin bronhopneumonie sau apariția unei neoplazii. Tratamentele mai vechi nu influențează prognosticul bolii Parkinson, pe când levodopa prelungește probabil supraviețuirea. Astfel, unele studii au arătat că, sub tratamentele actuale, speranța medie de viață a pacientului cu boală Parkinson este similară cu cea a populației generale de aceeași vârstă.



**Fig. 10.5.** Efectul tratamentului cu levodopa în boala Parkinson. O ipoteză asupra efectelor tratamentului cronic cu levodopa. Procesul patologic, de cauză necunoscută, este probabil progresiv în decursul anilor, indiferent de tratament. După o vreme el devine îndejuns de sever pentru a produce simptome. Înainte de levodopa, modificările histologice și invaliditatea progresau pentru a produce decesul în medie la 4 ani de la debut. Tratamentul cu levodopa aduce o ameliorare simptomatică inițial considerabilă, dar nu influențează aspectul histologic. Deși după câțiva ani de tratament poate apărea o oarecare scădere a efectului terapeutic, speranța de viață este prelungită. (Reprodusă, cu permisiune, după Marsden and Parkes, *Lancet*, 1977, i, 349)

### Diagnostic (vezi tabelele 10.1 și 10.2)

Combinatia de tremor cu rigiditate, akinezie și tulburări posturale constituie sindromul parkinsonian. Diagnosticul de parkinsonism postencefalitic poate fi indicat de antecedentele de encefalită letargică (în 1920–1930, apoi epidemia încetând), asociate unor trăsături distincte care constituie sechele postencefalitice. Acestea includ spasme oculogire (crize oculogire), anomalii pupilare și diskinezii, precum distonia de torsione. La 80% dintre acești pacienți, simptomele apar în primii 10 ani de la infecție. Parkinsonismul postencefalitic este mai benign, numai 25% din dintre pacienți ajungând la invaliditate severă după 20 de ani de evoluție.

Antecedentele de utilizare a neurolepticelor indică parkinsonismul indus medicamentos, care în 95% din cazuri se remite lent, în câteva săptămâni sau luni după întreruperea drogului. Medicamentele care pot induce parkinsonism nu sunt doar neurolepticele antipsihotice folosite în tratamentul schizofreniei, ci și antiemetice ca fenotiazinele și metoclopramida, ca și unii blocați de ioni de calciu. Toate aceste medicamente sunt antagoniști ai receptorilor dopaminergici.

Alte boli degenerative ce afectează nucleii bazali pot, de asemenea, realiza un sindrom parkinsonian, dar se asociază și alte trăsături distincte care permit diagnosticul (tabelul 10.2). În general, aceste afecțiuni răspund slab sau deloc la tratamentul cu levodopa sau agoniști dopaminergici. O paralizie a mișcărilor conjugate ale globilor oculari, voluntare sau de urmărire, în special pentru privirea de verticalitate, cu păstrarea reflexelor vestibulooculare, indică paralizia supranucleară progresivă (a se vedea mai jos). Ataxia cerebeloasă sau aspectul de atrofie cerebeloasă la CT scan, ca și hipotensiunea ortostatică împreună cu alte semne de neuropatie autonomă, indică atrofia sistemică multiplă (a se vedea mai jos). Rigiditatea marcată a unui membru, cu apraxie și mioclonus sugerează degenerescența corticobazală (a se vedea mai jos).

Prezența unei demențe asociate cu semne piramidale indică o boală difuză, cum sunt boala difuză cu corpi Lewy, boala Alzheimer sau o boală cerebrovasculară, realizând demența multiinfarct. Aceasta din urmă apare mai frecvent la hipertensivii vechi, neglijati terapeutic, și adesea este caracterizată de asocierea unui sindrom pseudobulbar cu incontinență emoțională și mers caracteristic, cu trunchiul drept, dar cu pași mici, cu aspect militar. Tabloul de suferință cerebrală difuză incluzând un sindrom rigido-akinetic poate fi produs și posttraumatic, printr-un traumatism unic sau prin traumatisme mici și repetate (encefalopatia boxerilor), ca și prin anoxie cerebrală severă în urma unui stop cardiac sau prin intoxicație cu monoxid de carbon. Ocazional, calcificările ganglionilor bazali se pot asocia cu parkinsonism (a se vedea mai jos).

Diagnosticul de boală Parkinson rămâne atunci când sindromul apare la vârstă medie sau avansată, când nu există alte semne de afectare neurologică și în absența antecedentelor encefalitice sau medicamentoase specifice.

Hemiparkinsonismul poate fi confundat cu hemipareza, dar în aceasta din urmă reflexele osteotendinoase sunt exagerate, reflexele cutanate abdominale absente și reflexul cutanat plantar în extensie de partea afectată. Foarte rar, adevăratul hemiparkinsonism poate fi datorat unei tumori cerebrale sau altei leziuni cerebrale focale din emisfera contralaterală.

Tremorul esențial benign este adesea confundat cu boala Parkinson. Totuși, în aceste cazuri, adesea ereditare, tremorul este postural, iar celelalte semne ale parkinsonismului (akinezia și rigiditatea) sunt absente. Pe de altă parte, tremorul postural al mâinilor întinse poate fi simptomul inițial sau unic al bolii Parkinson, iar diagnosticul diferențial este greu de tranșat în aceste cazuri. În general, în următorul an, acești pacienți vor dezvolta și alte semne ale bolii Parkinson.

Depresia poate pune probleme de diagnostic. Pacienții cu tulburări psihomotorii marcate datorate unei depresii severe seamănă la prima vedere cu parkinsonienii, mai ales prin faciesul trist, inexpressiv, postura încovoiată și imobilitate. Invers, mulți pacienți cu boala Parkinson la debut sunt considerați ca pacienți psihici (depresivi), ei chiar având un grad de depresie.

În fine, unii pacienți cu boală Parkinson se pot prezenta cu stare generală proastă, fatigabilitate, neliniște motorie, dificultăți de somn, acuze senzitive bizare sau neurastenii nespecifice. La aceștia diagnosticul poate fi foarte dificil, dacă la interogatoriul bolnavului nu se remarcă faciesul fixat, postura în flexie și mersul cu pași mici, fără mișcări asociate ale brațelor.



## Tratament

Tratamentul bolii Parkinson este medicamentos, fizioterapeutic și uneori chirurgical.

### Tratamentul medicamentos

Până în 1967, când s-a introdus levodopa administrată oral, tratamentul se rezuma la anticolinergice și chirurgie stereotaxică. Acum, levodopa este cea mai bună terapie disponibilă, iar chirurgia stereotaxică este rar indicată. În creier, levodopa este convertită la dopamină cu ajutorul dopadecarboxilazei, restabilind nivelul acțiunii dopaminergice din striat. Dintr-o doză orală de levodopa, mai puțin de 5% ajunge la creier, restul este metabolizat de către dopadecarboxilaza din peretele intestinal, ficat, rinichi și capilarele cerebrale. Decarboxilarea periferică poate fi blocată prin asocierea unui inhibitor selectiv extracerebral al decarboxilazei, cum sunt carbidopa sau benserazida, care nu pătrund în creier. Levodopa asociată cu carbidopa (Sinemet®) sau cu benserazidă (Madopar®) constituie acum tratamentul de elecție în cazurile cu indicație de levodopa. Aceste terapii combinate necesită doze mai mici de levodopa, ducând la un răspuns terapeutic mai prompt și cu mai puține reacții adverse, datorate formării de metaboliți ai levodopa, la nivel extracerebral. Efectele adverse constau în greață și vărsături, aritmii cardiace, hipotensiune posturală; pentru tratamentele combinate amintite mai sus, principalele reacții adverse sunt diskineziile și tulburările psihice. Ele sunt dependente de doză și se remit la reducerea dozelor.

### Tratamentul inițial

Administrarea de Sinemet® sau Madopar®, care par similare ca eficacitate și reacții adverse, nu influențează procesul patologic sau cauza bolii Parkinson; ele reprezintă un tratament de substituție adresat deficienței de dopamină striatală. Ele nu trebuie neapărat prescrise oricărui pacient diagnosticat. Tratamentul, cu Sinemet sau cu Madopar, este indicat în cazurile de disfuncționalitate severă sau în cele care nu răspund la terapii simple. În formele ușoare, inhibitorul monoaminoxidazei B numit selegilină (Eldepryl®), 5 mg de două ori pe zi, poate amâna momentul introducerii de levodopa. Selegilina împiedică efectele neurotoxice ale MPTP (a se vedea mai sus) și scade catabolizarea dopaminei care produce stres oxidativ; ambele acțiuni se datorează inhibiției MAO B. De aceea, s-a sugerat că selegilina ar putea încetini ritmul de progresie al bolii Parkinson, dar nu există dovezi certe în acest sens.

Ca tratament inițial se poate folosi un anticolinergic ca benzhexolul, 2 sau 5 mg /tb, sau orfenadrina, tablete de 50 mg, administrate de trei până la opt ori pe zi. Anticolinergicele produc blocajul parasimpaticului periferic, cu uscăciune a gurii, încheșurarea vederii și constipație. Ele pot, de asemenea, să agraveze un glaucom sau o retenție urinară, ori pot declanșa stări confuzionale, astfel încât la vârstnici trebuie în general evitate. La început se folosesc doze mici, care se cresc progresiv. Alternativa pentru formele ușoare o reprezintă amantadina hidroclică, 100 mg de două-trei ori pe zi. Amantadina, introdusă în terapeutică pentru efectul antiviral, are efecte antiparkinsoniene ceva mai puternice decât anticolinergicele, dar mai slabe decât levodopa.

Are mai puține efecte adverse, constând mai ales în edeme maleolare, erupții cutanate și livedo reticularis. În doze mari poate să dea stări confuzionale sau convulsii.

Când gradul de invaliditate este mai avansat se va administra Sinemet® sau Madopar®, începând cu doze mici crescute treptat în câteva săptămâni până la maximul tolerat sau până la obținerea efectelor terapeutice. Aceste preparate combinate dau mai rar greață și vărsături ca reacții adverse, în comparație cu levodopa simplă și, dacă ele totuși apar, pot fi contracarate prin administrarea medicamentului după mese și asocierea unui antiemetic (domperidona). De obicei, efectele adverse care impun limitarea dozelor sunt însă diskineziile și tulburările mentale, care în principiu trebuie evitate. Doza inițială obișnuită este pentru Sinemet® (1 tabletă de Sinemet-275 conține 250 mg levodopa și 25 mg de carbidopa) de jumătate de tabletă de două sau trei ori pe zi. Doza optimă medie este de 3-4 tablete pe zi. Bătrânii sunt deosebit de sensibili la levodopa, pentru aceștia putând fi folosit preparatul Sinemet-110 (conține 100 mg de levodopa și 10 mg carbidopa). Sinemet-plus (cu 100 mg levodopa și 25 mg carbidopa) a fost introdus pentru a furniza o cantitate suficientă de carbidopa la cei cu doze mici de levodopa. Pentru Madopar® doza inițială este o capsulă de Madopar-125 (100 mg de levodopa și 25 mg benserazidă) de două sau trei ori pe zi. Doza optimă este în medie de 2-4 capsule de Madopar-250 (200 mg de levodopa, 50 mg de benserazidă) pe zi. Doza maximă pentru Sinemet-275 este de 6-8 tablete pe zi, iar pentru Madopar 250 de 5-8 tablete pe zi, dar unii pacienți necesită chiar doze mai mari. Alte preparate sunt Sinemet LS® (conținând 50 de mg levodopa și 12,5 mg carbidopa) și Madopar-62,5 (50 mg levodopa și 12,5 mg benserazidă) care sunt utile la pacienții hipersensibili la dopamină. Au fost introduse și preparate cu acțiune prelungită și eliberare controlată (Sinemet CR, Madopar CR).

### Întreținere

Răspunsul la tratamentul cu levodopa este de obicei evident. La cei la care acest răspuns nu este satisfăcător se pot asocia un anticolinergic și amantadină, ducând la ameliorarea răspunsului.

Dintre pacienții care răspund la tratament, aproximativ 2/3 vor prezenta o scădere a efectului terapeutic în 2 până la 5 ani de tratament (fig. 10.5). Pacienții a căror situație se agravează în timpul tratamentului de lungă durată cu levodopa pot prezenta două tipuri de probleme. Unii remarcă reapariția progresivă a tulburărilor parkinsoniene, în special akinezia și instabilitatea posturală cu fenomene de "înghețare" și căderi. Acești pacienți sunt vârstnici și asociază frecvent semne de demență. Această pierdere treptată a beneficiului terapeutic este greu de contracarat. Creșterea în continuare a dozei de levodopa poate produce stări confuzionale, fără să adauge ceva la efectele terapeutice. La câțiva dintre acești pacienți controlul terapeutic poate fi obținut prin înlocuirea levodopei cu un agonist dopaminergic direct cum este bromocriptina (a se vedea mai jos), dar aceste droguri dau frecvent tulburări mentale ca reacții adverse.

Unii pacienți cu boală Parkinson pot suferi agravări bruște în contextul unei infecții intercurrente, în special de căi urinare, care sunt frecvente, sau al unei intervenții chirurgicale, care trebuie evitată dacă nu este absolut necesară. Se produce o recădere dramatică și poate dura câteva săptămâni sau luni până când se vor obține din nou efectul terapeutic și mobilitatea de dinainte.



Alți pacienți sub tratament prelungit cu levodopa, în special cei mai tineri, prezintă fluctuații ale mobilității în cursul zilei, asociate cu diskinezii medicamentoase. Aceste fluctuații apar inițial ca fenomene "end-of-dose" (wearing-off effect). La începutul terapiei, efectul unei doze de levodopa ține în jur de 4 ore. Cu trecerea anilor, durata de acțiune a unei doze scade la 1-2 ore. Cu regimul obișnuit de administrare, de trei sau patru doze pe zi, aceasta înseamnă că înaintea dozei următoare pacientul prezintă o revenire a disfuncționalității, în special a imobilității. În acest stadiu, soluția este fracționarea dozelor, administrate acum la intervale mai mici, uneori de numai două ore, sau mai bine, folosirea preparatelor retard, cu eliberare controlată (Sinemet CR, Madopar CR).

Din nefericire, mulți pacienți care prezintă fenomene de "end-of-dose" nu pot fi controlați adecvat nici prin aceste ajustări ale dozelor sau dezvoltă alte tipuri de fluctuații ale răspunsului. De obicei, diskineziile induse de levodopa se agravează fie în momentul de concentrație maximă a levodopei, fie bifazic, înainte și la sfârșitul acțiunii fiecărei doze. În plus, aceste treceri de la mobilitate excesivă cu diskinezii, la imobilitate cu accentuarea uneori și a tremorului și rigidității, devin din ce în ce mai frecvente și mai abrupte, de unde și descrierea acestor tulburări ca fenomene de "on-off", prin asemănarea cu închiderea-deschiderea unui comutator. Aceste fluctuații devin tot mai imprevizibile și variabile și nu mai pot fi corelate cu momentele administrării dozelor, astfel încât pacientul trece brusc și neașteptat de la mobilitate la imobilitate, de mai multe ori în cursul zilei (treceri cunoscute și sub denumirea de "yo-yo", după cunoscuta jucărie a copiilor).

Atitudinea în fața fenomenelor de „on-off”, care de obicei apar la pacienți mai tineri, cu intelect prezervat, este foarte dificilă. Se va încerca găsirea unor intervale de administrare optime, apoi se va încerca asocierea unui agonist dopaminergic ca bromocriptina (Parlodel®). Acest preparat este folosit frecvent în endocrinologie, dar pentru tratamentul bolii Parkinson sunt necesare doze mult mai mari. Bromocriptina are o eficacitate terapeutică asemănătoare cu a levodopei și are efecte adverse asemănătoare, tulburările psihice fiind mai frecvente, dar este mult mai scumpă. Ea rămâne "de rezervă" pentru pacienții cu fenomene "on-off". Se introduce sub forma unei doze de 2,5 mg seara și este treptat crescută cu trepte de 2,5 mg, până la doze de 20-40 mg pe zi, administrate în trei sau patru prize. Concomitent, dozele de levodopa trebuie reduse. Alți noi agoniști ai dopaminei sunt lisuridul și pergolidul (Celance®), care acționează ca și bromocriptina direct pe receptorii dopaminergici și care au efecte secundare similare. Unii consideră că aceste substanțe sunt preferabile levodopei atunci când disabilitatea pacientului impune terapie de substituție dopaminergică. Totuși, la unii pacienți, beneficiul terapeutic nu poate fi obținut numai prin administrarea de agoniști dopaminergici direcți. O altă strategie care promite să reducă riscurile terapiei pe termen lung cu levodopa este asocierea de la început a unor doze mici de levodopa cu un agonist dopaminergic direct.

Din păcate, unii pacienți cu fenomene severe de "on-off", apărute în tratamentul cronic cu levodopa, devin în cele din urmă rezistenți la orice formă de tratament convențional. Acești pacienți pot beneficia de injecții cu apomorfina pentru a fi scoși din perioadele "off" severe, sau de infuzie subcutanată continuă de apomorfina pentru menținerea mobilității. O altă metodă terapeutică este implantarea stereotaxică de substanță neagră fetală în striat, metodă aflată în stadiul experimental.

### Tratamentul chirurgical

În anii 1950 și la începutul anilor '60, chirurgia stereotaxică era folosită pe scară largă în tratarea bolii Parkinson. Inițial, ținta

intervențiilor a fost *globus pallidus*, dar, ulterior, s-a constatat că era preferabil nucleul talamic ventrolateral. Producerea unei mici leziuni (mecanic, electric sau termic) la acest nivel (talamotomie stereotaxică) putea aboli rigiditatea și tremorul din membrele contralaterale dar, din păcate, nu influența akinezia, foarte invalidantă și nici instabilitatea posturală. Ulterior, acestea au răspuns la levodopa, cel puțin la început, astfel încât la începutul anilor '70 în cele mai multe centre intervențiile stereotaxice se practicau rar sau deloc. Astăzi, metoda chirurgicală este rezervată celor câteva cazuri de boală Parkinson precoce, cu tremor sever, rezistent la tratamentul medicamentos și care este invalidant, împiedicând activitatea pacientului. S-au dezvoltat însă noi tehnici chirurgicale ca electrostimularea talamică continuă, cronică.

### Terapia fizică

Boala Parkinson produce un spectru larg de disfuncții locomotorii, care pot fi ameliorate prin mijloace potrivite. O examinare inițială făcută de un fizioterapeut va identifica problemele fiecărui pacient în parte. Acesta poate fi antrenat pentru a putea mânca, pentru a se spăla, îmbrăca și pentru a se deplasa. Antrenamentul intensiv poate ameliora echilibrul și poate restabili mersul în bune condiții, iar apoi fizioterapeutul va trebui să învețe pacientul o serie de exerciții simple pentru acasă. Alegerea pantofilor (în care piciorul să intre ușor, cu tălpi netede, nu de cauciuc), înlocuirea fermoarelor cu "arici" la obiectele de îmbrăcăminte, alegerea tacâmurilor sunt importante. O vizită la domiciliu poate evalua nevoia unor mâner plasate în baie sau lavabou, înălțarea scaunului de la toaletă, îndepărtarea pragurilor de la uși, procurarea de scaune sau fotolii mai înalte (pacientul parkinsonian având uneori dificultăți la ridicarea de pe un fotoliu jos sau de pe sofa), înlocuirea covoarelor nefixate care alunecă și folosirea unor mochete. Bastonul și alte mijloace de "asistare" a mersului nu sunt prea utile pentru parkinsonieni, dar ele pot fi încercate. Fizioterapia intensivă nu este necesară, dar măsurile acestea trebuie reajustate atunci când se schimbă circumstanțele sau gradul de invaliditate. La cei cu dificultăți de comunicare, consultarea unui specialist logoped poate fi foarte utilă.

### Tratamentul unor probleme specifice

Tratamentul unui parkinsonian ridică probleme deosebite, cu dificultăți în luarea unor decizii.

### Tulburările psihice

Stările confuzionale toxice sunt frecvente la parkinsonieni, și ele se pot datora fie unui supradozaj medicamentos, fie unei afecțiuni intercurrente (o infecție febrilă). Practic, dacă o altă cauză nu este evidentă, se va presupune că există o cauză medicamentoasă, deoarece toate medicamentele folosite în tratamentul bolii Parkinson pot conduce la delir. La cei care primesc terapii asociate, prima care va fi oprită va fi amantadina, apoi se va reduce doza de anticolinergice la jumătate și, după aceea, se vor întrerupe și aceste droguri. În cele din urmă, dacă persistă starea confuzională, se vor scădea progresiv dozele de levodopa, până la limpezirea senzoriului sau până când apare agravarea imobilității. Confuzia poate persista oricum și probabil în aceste cazuri este vorba despre o demență peste care s-a suprapus o stare confuzională toxică; bolnavul va fi investigat complet în această privință.

Comportamentul psihotic, tulburând liniștea domestică sau din salon, este frecvent la acești pacienți. Neurolepticele obișnuite



este preferabil să fie evitate la parkinsonieni, ele antagonizând acțiunea dopaminei, dar uneori folosirea lor se impune. De fapt, pacientul agitat peste măsură poate fi calmat cu o doză adecvată de tioridazin (Melleril) sau alt neuroleptic, fără o deteriorare a mobilității sale. Aceste droguri pot fi utile și pentru sedarea nocturnă a celor cu inversiune a ritmului somn-veghe.

La parkinsonieni depresia este foarte frecventă și adesea necesită tratament. Inhibitoarele de monoaminooxidază sunt contraindicate, căci ele interacționează cu levodopa și pot produce hipertensiune severă. Antidepresivele triciclice însă, ca amitriptilina (Tryptizol®), pot fi administrate în mod uzual, iar proprietățile lor anticolinergice pot adăuga un mic efect antiparkinsonian. O doză mare de antidepresiv sedativ administrată seara – de exemplu 50–150 mg de amitriptilină – poate fi un foarte bun somnifer, mai bun uneori decât hipnoticele benzodiazepinice la parkinsonieni. Antidepresivele de generație mai nouă, cu efect sedativ mai redus și cu efect anticolinergic periferic mai scăzut, pot fi de asemenea folosite. Dacă depresia severă nu răspunde la un tratament antidepresiv medicamentos corect, se poate recurge fără teamă la electroșocuri. Terapia electroconvulsivă poate chiar induce o ameliorare considerabilă, dar tranzitorie a simptomelor parkinsoniene.

Terapia cu levodopa se poate asocia cu apariția unor tulburări psihiatrice foarte variate. Exagerarea libidoului și actele de bravadă sunt mai mult o exagerare a presei, dar uneori levodopa poate demasca un comportament sexual deviant latent; aceste tendințe dispar la reducerea dozei. În mod similar pot să apară manifestări maniacale, tot reversibile. Foarte particulare și tot reversibile sunt halucinozele vizuale, în condițiile prezervării conștiinței, a gândirii și perspicacității. În general, toate aceste tulburări se remit la reducerea dozelor de levodopa.

### Afecțiunile somatice intercurrente

Pacienții cu boală Parkinson sunt vârstnici care pot fi atinși și de alte boli, ridicând o serie de probleme.

Mobilitatea unui pacient cu boală Parkinson poate să se reducă dramatic la apariția unei gripe, infecții respiratorii sau urinare. De aceea, orice deteriorare bruscă, neexplicată a stării acestor pacienți impune căutarea insistentă a unei boli infecțioase. Tratamentul de substituție cu levodopa va fi continuat, la nevoie administrat pe sondă nazogastrică. Oprirea tratamentului cu levodopa ar duce la o pierdere severă de mobilitate, cu restricție respiratorie și risc de tromboze venoase profunde.

Multe din simptomele ce pot anunța asocierea altei boli sunt deja prezente la parkinsonieni. Constipația, de exemplu, este obișnuită; ea se datorează imobilității, restricțiilor în alimentație, neglijării hidratării și tratamentului anticolinergic. Totuși, o schimbare accentuată a tranzitului intestinal trebuie investigată după schemele obișnuite. Tulburările micționale cu întreruperi ale micțiunii, polakiurie și micțiuni imperioase pot aparține bolii Parkinson însăși, dar pot fi realizate și printr-o infecție, hipertrofie de prostată sau prolaps vezical. În general, este preferabil ca aceste simptome să fie investigate adecvat și să nu fie atribuite automat bolii Parkinson, deși până la urmă se poate descoperi că aceasta este totuși cauza. Îndeosebi scăderea ponderală trebuie investigată, deși ea poate fi apanajul unei forme rapid progresive de boală Parkinson.

Infarctul miocardic recent pune probleme de terapie la un pacient parkinsonian deoarece levodopa poate induce aritmii, în special prin metabolizării săi vasoactivi. Combinarea levodopei cu un inhibitor selectiv extracerebral de decarboxilază (ca în preparatele Sinemet și Madopar) evită într-o oarecare măsură acest lucru, deoarece împiedică

metabolizarea extracerebrală a levodopei. Totuși, în primele luni după un infarct miocardic, nu este recomandabilă inițierea tratamentului cu levodopa, mai ales că ameliorarea mobilității poate invita la un efort fizic exagerat. La pacienții aflați deja sub tratament, levodopa în forma combinată poate fi continuată, dar dozele pot fi reduse în perioadele de repaus la pat.

Și alte simptome care apar relativ frecvent în boala Parkinson merită menționate. Edemele maleolare prin imobilitate (sau prin amantadină) nu sunt, de obicei, foarte importante. Hipotensiunea posturală, uneori exacerbată medicamentos, rareori este simptomatică și nu trebuie tratată decât dacă simptomele apar. Seboreea poate fi severă, cu mătreață și dermatite, ca și conjunctivite care se pot complica cu ulceratii și cruste ale pleoapelor și pot necesita tratament local. Salivația poate deveni foarte neplăcută. Anticolinergicele pot fi utile în aceste cazuri, iar ameliorarea deglutiției prin levodopa poate preveni apariția acestei probleme.

### Interacțiuni medicamentoase

Pacienții cu boală Parkinson necesită frecvent și alte medicamente, pentru controlul altor afecțiuni. Medicamentele antiparkinsoniene nu interacționează cu: anticoagulate, antidepresive triciclice, digoxin, diuretice, trinitriți, propranolol, antiaritmice, antibiotice, tiroxină, hipoglicemizante.

Controlul diabetului nu este de obicei modificat. Tratamentul hipotensor cu  $\alpha$ -metildopa (Aldomet®) accentuează reacțiile adverse produse de levodopa, deoarece  $\alpha$ -metildopa inhibă dopadecarboxilaza. Propranololul (Inderal®) sau alte  $\beta$ -blocante sunt probabil droguri de elecție pentru tratamentul hipertensiunii la acești bolnavi, căci pot atenua ușor și tremorul parkinsonian.

Levodopa nu se va administra niciodată împreună cu un inhibitor de monoaminooxidază de tip A, iar utilizarea concomitentă cu simpatomimeticele cu acțiune directă conținute în bronhodilatatoare și în unele preparate anticatar nazofaringian trebuie, de asemenea, evitate, datorită riscurilor de hipertensiune paroxistică.

Faptul că neurolepticele, toate antagoniști ai dopaminei, pot produce o agravare a bolii Parkinson și pot contracara efectele terapeutice ale levodopei, a fost deja semnalat. Fenotiazinele, butirofenonele și tioxantinele este mai bine să fie evitate, ca și papaverina, inclusă în așa-zise vasodilatatoare cerebrale și antagonistă a dopaminei.

Piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) este cofactor pentru decarboxilază astfel că ea favorizează metabolizarea levodopei simple. Multe preparate vitaminice combinate conțin piridoxină și pot contracara efectul levodopei simple. Totuși, piridoxina se poate asocia cu preparatele combinate de levodopa (Sinemet, Madopar).

### Intervenții chirurgicale

Pacienții cu boală Parkinson pot avea nevoie de intervenții chirurgicale pentru alte boli, dar nevoia aceasta trebuie pusă în balanță cu riscurile. La unii pacienți afecțiunea se agravează sever după anestezie și repausul forțat la pat și uneori nu se mai recuperează niciodată aceste pierderi. Dacă intervenția chirurgicală este absolut necesară, se va administra levodopa până în noaptea dinaintea operației, se va omite doza de dimineață, și tratamentul va fi reluat imediat ce pacientul va putea să înghită din nou. La cei cu complicații postoperatorii, levodopa se va administra pe sondă nasogastrică sau se vor face injecții cu apomorfina.



## Alte sindroame rigido-akinetice ale adultului

### Paralizia supranucleară progresivă

#### Definiție

În 1964, Steele, Richardson și Olszewski au descris un sindrom asemănător cu parkinsonismul, dar care asocia și alte caracteristici și anomalii de motilitate oculară cu valoare diagnostică. Afecțiunea este progresivă și este caracterizată prin akinezie, rigiditate axială, dezechilibru postural, dizartrie, paralizie de tip supranuclear a mișcărilor voluntare verticale ale globilor oculari și tulburări mentale, cu debut la vârsta medie sau la vârstnici.

#### Etiologie

Cauza paraliziei supranucleare progresive nu este cunoscută. Este o boală rară, sporadică. Bărbații sunt afectați mai frecvent decât femeile și nu au fost descrise cazuri familiale. Debutul este de obicei situat în decadele 5-7.

#### Anatomopatologie

Se constată o distrucție neuronală extinsă și glioză la nivelul trunchiului cerebral, interesând mai ales *globus pallidus*, *substantia nigra*, subthalmusul, nucleul roșu, tectumul și substanța cenușie perapeductală, ca și nucleul dințat. Celulele afectate conțin degenerescențe neurofibrilare. Cortexul cerebral nu este afectat și la aceste cazuri nu s-au observat plăci senile.

#### Simptome

Boala debutează cel mai frecvent prin tulburări de echilibru și tulburări vizuale. Acestea din urmă constau în dificultăți la citit sau la coborîrea scărilor, ambele situații necesitând privirea voluntară în jos, iar boala afectează în mod caracteristic mișcările de verticalitate ale globilor oculari. Pacientul nu poate privi voluntar în sus sau în jos, nici să urmărească mișcarea în plan vertical a unui obiect (fig. 10.6). Se pot realiza însă mișcări oculare verticale complete în mod reflex prin modificarea rapidă a posturii capului (manevra "ochilor de păpușă"). Și privirea orizontală poate fi afectată în mod similar, de obicei însă mai târziu decât cea verticală. Semnul cel mai precoce de tulburare a oculomotilității este fragmentarea excursiilor continue, linie ale globilor oculari (în mișcările voluntare) cu apariția unor mișcări sacadate. Tulburările marcate și precoce ale privirii verticale sunt însoțite de o distonie în extensie a cefei și o expresie de fixare intensă a privirii. Pacientul privește în jur mișcând mai curând capul decât globii oculari.

Tulburările de echilibru și căderile inexplicabile sunt o acuză frecventă la debut. În acest stadiu pacientul prezintă rigiditatea axială caracteristică a gâtului, trunchiului și musculaturii proximale a membrilor și o sărăcie a mișcărilor, în special ale corpului în ansamblu. Vorbirea este dizartrică, ca în paralizia pseudobulbară, și poate fi afectată și deglutiția. Pot apărea posturi distonice și alte mișcări involuntare, inclusiv tremor. Akinezia și rigiditatea sunt evidente, dar forța musculară este conservată, ca și sensibilitatea; reflexele osteotendinoase sunt vii și răspunsul cutanat plantar poate fi în extensie.

Funcțiile mentale sunt afectate. Pacientul poate să dea impresia unei demențe cu dificultăți de memorie și scăderea altor capacități intelectuale. O examinare atentă va descoperi însă că memoria și intelectul sunt de fapt mai bune decât par la prima

vedere, cu condiția ca pacientului să i se lase destul timp pentru a răspunde. Acest tip de tulburare mentală, constând în încetineală și ineficiență la testele adresate investigării disfuncțiilor lobilor frontali, a fost denumită "demență subcorticală".

#### Evoluție

Evoluția este continuu progresivă, pacientul ajungând anartric și imobilizat la pat, cu deces în 5-7 ani.

#### Diagnostic

Trăsătura crucială de diagnostic este paralizia supranucleară a privirii. Există totuși tulburări de motilitate oculară și la pacienți cu alte tipuri de parkinsonism. Diagnosticul de paralizie nucleară progresivă poate fi pus numai atunci când există o paralizie a privirii în jos, dar aceasta poate surveni târziu în cursul bolii și nici această tulburare a oculomotilității nu este cu totul specifică bolii Steele-Richardson-Olszewski.



Fig. 10.6. Tulburările de motilitate oculară în paralizia supranucleară progresivă. Pacientul în vârstă de 67 de ani poate privi voluntar spre stânga sau dreapta (figurile de sus), dar nu poate privi voluntar în jos sau în sus și nu poate urmări un obiect în mișcare verticală (figurile din mijloc). Totuși, la extensia sau flexia pasivă a capului se obțin mișcări verticale reflexe ale globilor oculari (figurile de jos).



## Tratament

Nu există un tratament eficient al acestei boli care, de obicei, nu răspunde la levodopa sau alți agoniști ai dopaminei, deși aceste medicamente merită a fi încercate. Ocazional pot fi utile amantadina și anticolinergicele.

## Atrofia multisistemică (vezi și subcapitolul 3.7)

### Definiție

În această categorie sunt incluse trei afecțiuni distincte: atrofia olivopontocerebeloasă, degenerescența striatonigrală și insuficiența autonomă (vegetativă).

Termenul "degenerescență olivopontocerebeloasă" a fost folosit de Thomas și Déjerine pentru un caz izolat de ataxie a vieții adulte, cu degenerescență extensivă cu predilecție pentru cortexul cerebelos, olivele inferioare și nucleii pontini. Spre deosebire de ataxia cerebeloasă familială asociată cu degenerescența olivopontocerebeloasă, descrisă anterior de Menzel în 1891, în aceste cazuri sporadice se poate asocia un sindrom rigido-akinetic parkinsonian, prin extinderea degenerescenței la striat și substanța neagră și o insuficiență vegetativă.

În 1961, Adams, van Bogaert și Van der Eeken au descris un grup de pacienți de vârstă medie cu un tablou clinic identic cu cel al bolii Parkinson, dar asociind pierderi celulare severe și glioză la nivelul striatului (mai ales în putamen) și al substanței negre. Dintre acești pacienți mulți aveau modificări de tip atrofie olivopontocerebeloasă și dezvoltau insuficiență a funcțiilor vegetative.

În 1960, Shy și Drager atrag atenția asupra unui sindrom caracterizat prin insuficiență vegetativă cu hipotensiune posturală severă și adesea cu akinezie și rigiditate. Anatomopatologic, în aceste cazuri, se constată o pierdere masivă a celulelor din nucleii intermediolaterali ai coarnelor laterale medulare; aceste celule sunt neuronii simpatici preganglionari. În plus, s-au evidențiat adesea pierdere celulară severă și glioză în regiunea olivopontocerebeloasă și striatonigrală.

Aceste trei sindroame clinice, ataxia cerebeloasă prin degenerescența olivopontocerebeloasă, parkinsonismul prin degenerescența striatonigrală și insuficiența sistemului autonom se pot întrepătrunde, realizând ceea ce Oppenheimer a numit atrofia multisistemică.

### Etiologie

Cauza acestei afecțiuni, responsabilă de aproximativ 10% din cazurile de parkinsonism, este necunoscută. Aproape toate cazurile sunt sporadice. Sunt afectate ambele sexe iar debutul este de obicei la vârsta medie.

## Anatomie patologică (tabelul 10.4)

### Anatomie

Cea mai evidentă anomalie, recunoscută și cu ochiul liber în degenerescența olivopontocerebeloasă, este reducerea importanță de volum a punții și a pedunculilor cerebeloși mijlocii, datorită pierderii celulare a nucleilor pontini și a fibrelor transverse. La nivelul bulbului există pierderi celulare în olivele inferioare și ale fibrelor olivocerebeloase. Cortexul cerebelos este sărăcit în celule Purkinje, dar nucleii cerebeloși profunzi sunt respectați.

În degenerescența striatonigrală există glioză și pierderi marcate ale neuronilor din caudat și mai ales din putamen, ca și din substanța neagră.

În insuficiența sistemului autonom se constată pierderi neuronale în nucleul caudat, substanța neagră, locus coeruleus, olivele inferioare, celulele Purkinje, nucleul dorsal al vagului, nucleul Onuf și în coloanele intermediolaterale ale măduvei toracice, aceste ultime alterări ducând la insuficiența vegetativă.

Recent au fost descrise incluziuni specifice în celulele afectate, neuronale și gliale.

**Tabelul 10.4.** Sediul leziunilor în diferite tipuri de degenerescență la nivelul ganglionilor bazali

	Boala Parkinson	Paralizia supranucleară progresivă	Atrofia multisistemică
Cortexul cerebral	(+)	-	(+)
Striatul	(+)	(+)	+
Globul palid	(+)	++	-
Subtalamusul	(+)	++	-
Nucleii pigmentari	++	++	+
Nucleii pontini	-	(+)	+
Olivele inferioare	-	(+)	+
Celulele Purkinje	-	(+)	+
Nucleul dințat	-	++	-
Coloanele intermediolaterale	(+)	(+)	+
Ganglionii simpatici	+	?	-
Tracturile piramidale	-	+	+
Modificări celulare	Corpui Lewy	Degenerescențe neurofibrilare	Incluzii citoplasmice gliale

++ întotdeauna sau aproape întotdeauna afectate

+ frecvent afectate

(+) uneori afectate

- rareori sau deloc afectate

După Oppenheimer, citat de Quinn (1994)

### Biochimie

Principalele modificări biochimice constatate în atrofia multisistemică sunt: scăderea considerabilă a dopaminei din caudat și putamen, nucleul accumbens și substanța neagră (până la 5–10% din normal); scăderea marcată a noradrenalinei, mai ales în nucleul accumbens, nucleii septali, hipotalamus și locus coeruleus, (până la 10–27% din valorile normale); o scădere a decarboxilazei acidului glutamic, generalizată în cortexul cerebral, trunchi și cerebel (până la 1–48% din normal); o scădere difuză similară a acetilcolintransferazei în majoritatea zonelor cerebrale examinate (până la 10–47% din normal). Modificările concentrației de dopamină și noradalină reflectă degenerarea substanței negre și a *locus coeruleus*, dar modificările decarboxilazei acidului glutamic sunt probabil expresia distrucției celulare anoxice prelungite. Scăderea acetilcolintransferazei reflectă pierderea masivă a neuronilor colinergici.

### Tabloul clinic

Degenerescența olivopontocerebeloasă se prezintă ca o ataxie cerebeloasă progresivă a mersului și a membrilor superioare însoțită de dizartrie și adesea de nistagmus. În plus, mai pot apărea semne piramidale, akinezie și rigiditate.

Degenerescența striatonigrală se prezintă ca un sindrom parkinsonian clinic inseparabil de cel al bolii Parkinson, dar atrofia cerebeloasă poate fi evidentă la CT scan sau RMN.



Insuficiența vegetativă se manifestă prin hipotensiune posturală (ortostatică), incontinență urinară, pierderea sudorației, impotență sexuală, akinezie și rigiditate, uneori cu tremor și dizartrie severă. Stridorul respirator sever și apneea în somn se pot de asemenea asocia.

Cu timpul și odată cu evoluția bolii, pacienții devin sever invalidați printr-un sindrom rigido-akinetic cu marcate tulburări posturale, hipotensiune ortostatică severă și incontinență urinară. Intellectul este de obicei conservat. Decesul survine în aproximativ 10 ani.

Aspectele clinice ale insuficienței vegetative sunt descrise detaliat în subcapitolul 3.7.

### Diagnostic

Atrofia sistemică multiplă poate fi confundată cu orice altă cauză de sindrom cerebelos progresiv, incluzând tumorile cerebeloase, alte degenerescențe spinocerebeloase, scleroza multiplă, ataxia cerebeloasă asociată cu mixedemul cu neoplasme la distanță sau cu alcoolismul.

Degenerescența striatonigrală este de obicei diagnosticată în mod eronat ca boală Parkinson, dar nu răspunde la tratament.

Hipotensiunea ortostatică se poate datora unor medicamente, diabetului sau altor cauze de neuropatie vegetativă, inclusiv amiloidoza. Foarte dificilă este diferențierea între hipotensiunea ortostatică cu sindrom rigido-akinetic din atrofia multisistemică și o boală Parkinson cu degenerescență difuză cu corpi Lewy care asociază hipotensiune posturală. Celelalte aspecte ale insuficienței vegetative nu apar însă în boala Parkinson. Denervarea sfincterelor anal și uretral, datorită degenerării neuronilor din nucleul Onuf și detectabilă electromiografic apare numai în atrofia multisistemică și poate avea valoare diagnostică.

### Tratament

Din păcate nu există tratament pentru atrofia multisistemică. Tulburările rigido-akinetice nu răspund la terapia de substituție cu levodopa, spre deosebire de cele din boala Parkinson. Astfel, majoritatea pacienților cu atrofie multisistemică sunt rezistenți la tratamentul cu agonști dopaminergici sau cu anticolinergice. Amantadina poate ajuta.

Hipotensiunea posturală poate fi corijată prin ciorapi elastici, costum antigravitațional și fludrocortizon, combinat cu o poziționare ridicată a extremității cefalice în timpul somnului.

Tratamentul insuficienței vegetative este detaliat în subcapitolul 3.7.

### Degenerescența corticobazală

#### Etiologie și anatomopatologie

Această afecțiune, care apare sporadic la vârsta medie sau înaintată, a fost identificată recent. Se caracterizează anatomopatologic prin atrofie corticală fronto-parietală, atrofii ale striatului, globului palid, în subthalmus, *substantia nigra* și alți nuclei din trunchiul cerebral. Distrucțiile celulare din aceste zone sunt însoțite de glioză, iar neuronii rămași pot fi balonizați și acromatici, similar celor din boala Pick; dar nu se observă corpi Pick sau corpi Lewy. Cauza este necunoscută.

#### Simptome

Debutul este insidios și evoluția este progresivă. Simptome de debut pot fi inabilitatea unui membru, de obicei superior, datorată unui amestec de akinezie, rigiditate și apraxie. Membrul afectat poate

prezenta mișcări involuntare, mioclonii spontane și reflexe, distonie, tremor și tulburări senzitive. Deficitul motor se extinde apoi și la celelalte membre, echilibrul și mersul sunt alterate, vorbirea devine dizartrică și apare paralizia supranucleară a privirii. Fenomenele de eliberare frontală și semnele piramidale sunt frecvente. Intellectul și limbajul rămân intacte până în stadiile tardive ale bolii, aceasta ducând la deces după 7–10 ani. Nu se cunoaște un tratament eficace.

### Anoxia cerebrală

#### Etiologie și anatomopatologie

Anoxia cerebrală severă, produsă prin stop cardiac, intoxicație cu monoxid de carbon sau anoxie pură pot afecta cu predilecție ganglionii bazali, ducând la necroze bilaterale în striat și *globus pallidus*. În timp ce afectarea cortexului cerebral este imediat evidentă, distrucțiile din ganglionii bazali se pot manifesta la o lună sau mai mult de la anoxie, având uneori un aspect evolutiv, din motive rămase nelămurite. Toate bolile ereditare ale copilului, care afectează nucleii bazali, pot de asemenea produce și mișcări involuntare ca spasme de torsiune și uneori coree.

#### Simptome

După episodul de anoxie cerebrală, pacientul își revine din coma inițială, pentru ca după câteva săptămâni să recadă într-o stare rigido-akinetică severă cu dizartrie și disfazie marcate. Membrele superioare sunt menținute caracteristic în flexie, iar cele inferioare în extensie, la toate membrele asociindu-se distonii și mișcări atetozice ale degetelor.

Boala poate evolua progresiv spre deces, dar se poate și stabiliza sau chiar ameliora, uneori fiind util tratamentul cu levodopa.

### Calcificările ganglionilor bazali

La necropsia creierelor de la persoane vârstnice se observă adesea un grad moderat de calcificare a structurilor striatopalidale, mai evident în *globus pallidus*, care fuseseră asimptomatice în timpul vieții. Aceste calcificări cerebrale asimptomatice se întâlnesc la CT la 0,5% din subiecții vârstnici.

Aproximativ 20–30% din cazurile cu calcificări extinse ale ganglionilor bazali și ale altor structuri, incluzând nucleul dințat, prezintă simptome și semne neurologice ca: sindrom rigido-akinetic parkinsonian, diskinezii cu aspect coreic și uneori epilepsie, ataxie și demență.

Unii dintre pacienții cu calcificări simptomatice ale nucleilor bazali au suferit intervenții chirurgicale asupra tiroidei, alții prezintă hipoparatiroidism idiopatic sau pseudohipoparatiroidism. Alte cauze pot fi iradierea cerebrală și boala mitocondrială. Mulți dintre acești pacienți însă, inclusiv unele cazuri familiale, nu au tulburări endocrine sau metabolice evidente.

### Sindroame rigido-akinetice la copil

Cauzele unui sindrom rigido-akinetic în copilărie sau adolescență diferă de cele responsabile de sindromul similar al vieții adulte (tabelul 10.5).

Mulți copii cu boală Huntington prezintă forma Westphal, adică un sindrom rigido-akinetic. Alte boli ereditare, ca boala Wilson, boala Hallervorden-Spatz, atrofia palidă progresivă, boala Pelizaeus-Merzbacher se pot, de asemenea, manifesta cu parkinsonism al copilului sau adultului tânăr, de obicei însoțit și de diskinezii-distonii sau coree precum și de tulburări cognitive.



Boala Wilson va fi descrisă amănunțit, deoarece este o afecțiune extrapiramidală (și hepatică) tratabilă, cu debut la copil, adolescent sau adultul tânăr. Celelalte afecțiuni vor fi caracterizate pe scurt; alte afecțiuni rare ale copilăriei care se pot manifesta cu astfel de tulburări extrapiramidale, cum sunt ataxia teleangiectazică și boala Lesch-Nyhan, sunt punctate în diagnosticul diferențial al tulburărilor de motilitate la copil.

Tabelul 10.5. Cauzele sindromului rigidoakinetic la copil

Cauze ereditare	Alte cauze
Boala Wilson Distonia-parkinsonism cu răspuns la levodopa Boala Hallervorden-Spatz Atrofia palidală progresivă Boala Huntington juvenilă Boala Pelizaeus-Merzbacher Ataxia teleangiectazică Boala Lesch-Nyhan	Medicamente Paralizia cerebrală atetozică

Boala Wilson

Definiție

Este o boală rară, adesea familială, progresivă a sistemului nervos central și a ficatului, datorată unei tulburări de metabolism al cuprului ce duce la retenție de cupru și toxicitate. Este importantă datorită caracterului ei tratabil.

Etiologie

Boala Wilson, sau degenerescența hepatolenticulară, are o transmitere autosomal recesivă. Gena responsabilă pentru boala Wilson se află pe cromozomul 13. Homozigoții dezvoltă boala, în timp ce heterozigoții sunt asimptomatici. Un defect primar ar putea fi deficitul congenital al proteinei plasmatice transportoare a cuprului, ceruloplasmina, dar aceasta nu pare a fi anomalia critică. O mică parte dintre bolnavi (în jur de 5%) au concentrații normale ale ceruloplasminei plasmatice, în timp ce unii heterozigoți asimptomatici (10–20%) au niveluri scăzute. În mod normal, ceruloplasmina leagă 98% din cuprul prezent în ser. Eliminarea biliară defectuoasă, în condițiile unei absorbții normale a cuprului, este probabil defectul esențial.

Deficiența de ceruloplasmină este asociată cu scăderea concentrației serice a cuprului, cu depunerea excesivă a acestuia în creier, corneea, ficat și rinichi și cu excreția crescută a cuprului în urină. Depunerea de cupru produce leziuni neuronale la nivelul creierului, ca și leziuni hepatice și renale.

Anatomopatologie

La nivelul cerebral sunt afectate cu predilecție *globus pallidus* și putamenul (împreună denumiți nucleul lenticular, de unde și numele de degenerescență hepatolenticulară), dar leziuni se produc și în cortexul cerebral și în alte structuri ale ganglionilor bazali. Ficatul prezintă ciroză portală.

Simptomatologie

Bolnavii cu boala Wilson se prezintă la neurolog pentru tulburări de comportament, sindrom rigido-akinetic și diskinezii variate, sau la internist (hepatolog) cu hepatită sau ciroză și complicațiile acestora.

Debutul este, de obicei, situat în copilărie sau adolescență, dar uneori poate fi tardiv, chiar în decada a cincea. Primele simptome sunt adesea de ordin psihiatric, cu tulburări de comportament, alterări ale personalității sau tulburări psihotice patente. Fenomenele neurologice inițiale includ tremorul, de orice tip, dizartria și scurgerea salivei pe obraz (fig. 10.7), coreea, distonie spasmodică sau posturală, akinezie și rigiditate. În lipsa tratamentului, progresia este inevitabilă, cu demență, dizartrie și disfagie severă, accentuarea akineziei, rigidității și distoniei, ducând la contracturi și imobilizare. Văzul, auzul și sensibilitatea nu sunt afectate, iar reflexele osteotendinoase și plantare sunt de obicei normale. Convulsiile apar rareori.

Inelul Kayser-Fleischer corneean poate fi văzut cu ochiul liber uneori; el este întotdeauna prezent în cazurile cu simptome neurologice dacă este căutat cu lampa cu fantă. Constă într-un inel brun-verzui la marginea corneei, apărut prin depunerea cuprului în membrana Descemet. O cataractă "în floarea soarelui", prin depunerea de cupru la nivelul cristalinului, poate fi uneori observată. Depunerea de cupru la nivelul patului unghial poate realiza aspectul de lunule albastre. Depunerea de cupru la nivel renal produce proteinurie selectivă și aminoacidurie.

Semnele clinice ale bolii hepatice pot apărea înaintea simptomelor și semnelor neurologice. La pacienții cu tulburări neurologice, uneori nu există semne clinice evidente de boală hepatică, dar există antecedente de hepatită sau icter și investigațiile pot pune în evidență alterările hepatice. Se poate ajunge la comă hepatică și hemoragii gastrointestinale prin ruptura varicelor esofagiene. Fără tratament, boala este, de obicei, fatală în 5–14 ani de la debut.

Investigații

La orice copil sau adult tânăr cu diskinezii, sindrom rigido-akinetic sau cu boală hepatică neexplicată, se vor efectua investigații de excludere a bolii Wilson. Pentru orice caz depistat, se va face screeningul rudelor apropiate care să permită tratamentul precoce, înaintea apariției semnelor neurologice sau hepatice.

Se vor căuta anomaliiile funcțiilor hepatice și aminoaciduria, și se va examina corneea la lampa cu fantă. Cuprul seric este de obicei scăzut (<12 μmol/l sau 90 μg/100 ml) iar ceruloplasmina serică este scăzută (<0,2 μmol/l sau 20 μg/100 ml) sau chiar absentă. Excreția urinară a cuprului este crescută (0,2 g/24 h), dar și alte boli hepatice pot crește cupruria și orice afecțiune care produce proteinurie poate crește și cupruria. La unii pacienți aceste investigații pot fi normale, dar la biopsia hepatică se constată creșterea conținutului de cupru, de obicei peste 250 μg/g de țesut uscat (normal <55 μg/g). Studiile metabolismului cuprului cu izotopi radioactivi pot fi utile în unele cazuri cu dificultăți de diagnostic. Oricum, pentru cazurile neurologice, absența inelului Kayser-Fleischer la lampa cu fantă și conținutul normal în cupru la biopsia hepatică exclud diagnosticul. CT și RMN cerebrale arată atrofia cerebrală și modificări degenerative ale nucleilor bazali.

Tratament

Penicilamina (dimetilcisteina) a scos din uz BAL (dimercaprolul) și EDTA calcic (acidul etilendiamintetraacetic, versene) și constituie tratamentul de elecție, care chelează și elimină excesul de cupru din organism. Se va administra D-Penicilamină în doze de 1–1,5 g/zi pentru toată viața. Întreruperea tratamentului determină recidiva bolii. Se începe tratamentul cu o doză mică, apoi doza se crește progresiv până când probele biochimice indică o balanță adecvată, negativă a cuprului.



Penicilamina poate produce rash, proteinurie, depresie medulară și în aceste cazuri tratamentul alternativ este cu trietilentetraamin (trientene). Suplimentarea dietei cu sulfat de potasiu și zinc inhibă absorbția cuprului și constituie un tratament adjuvant util; se va recomanda o dietă săracă în cupru. Pacienții cu tulburări neurologice pot prezenta o agravare la inițierea tratamentului și ameliorarea poate începe tardiv după mai multe luni. Totuși, când tratamentul este început devreme, boala poate fi complet controlată și pacientul poate redeveni normal fizic și mental.

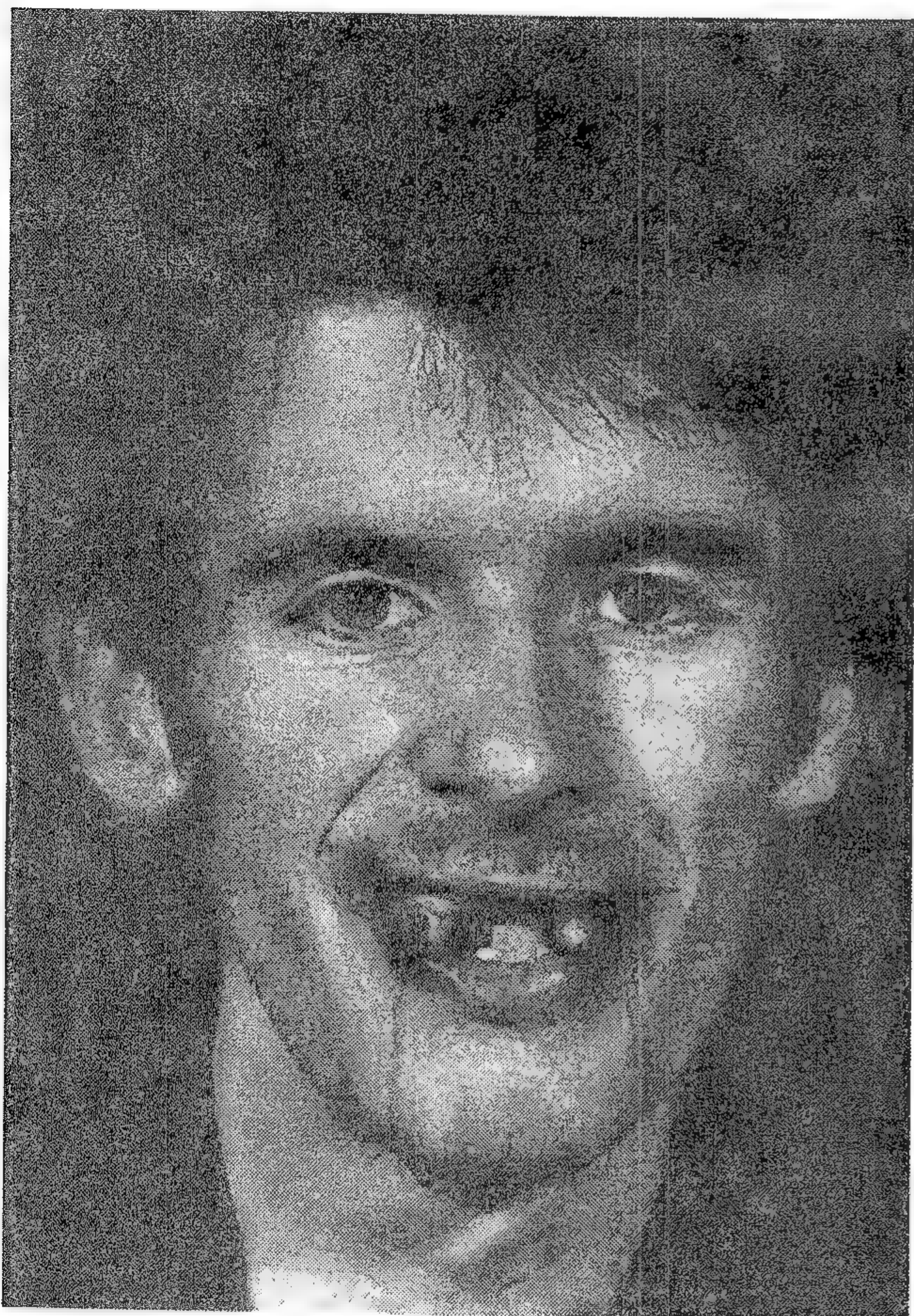


Fig. 10.7. Faciesul unui bărbat cu boală Wilson severă, realizând o paralizie pseudobulbară cu disfagie și disartrie severă și un sindrom rigidoakinetic generalizat. La periferia corneei, în special în dreapta, se observă un inel Kayser-Fleischer.

### Boala Hallervorden-Spatz

În 1922, Hallervorden și Spatz au descris o afecțiune foarte rară, adesea familială, în care au loc depozitări de pigmenți ferici în special în *globus pallidus* și zona reticulată a substanței negre. În aceste arii se găsesc formațiuni sferoid-ovalare conținând probabil mucoproteine, considerate a fi produse prin degenerări axonale.

Istoricul familial este obținut la mai puțin de un sfert dintre cazuri, de obicei fiind afectați mai mulți frați (și nu părinți și copii), ceea ce sugerează transmiterea autosomal recesivă. Modificări distrofice neuroaxonale similare pot fi produse la animale prin factori exogeni, de exemplu deficiența de vitamina E.

Clinic, tabloul este de rigiditate progresivă, inițial la membrele inferioare, cu deformare caracteristică în echinovarus a piciorului (picior scobit), apoi și la membrele superioare. Mișcările distonice ale membrelor afectate apar frecvent; de asemenea, frecvent apar dizartria și demența. Boala nu răspunde la tratament și cei mai mulți dintre acești copii mor la începutul vieții adulte.

### Atrofia palidală progresivă

În 1917, Ramsay Hunt a descris un sindrom foarte rar de parkinsonism progresiv cu debut în copilărie sau adolescență ("parkinsonismul juvenil"). Unul dintre acești pacienți a fost necropsiat și prezenta degenerare severă a globului palid și alte alterări ale striatului. Ulterior, au fost descrise cazuri similare, cu degenerescență variabilă de globus pallidus, nucleii subtalamiici (degenerescența palidoluysiană) și căi piramidale (degenerescența palidopiramidală).

Mulți dintre pacienți au antecedente familiale sugerând transmitere ereditară, de obicei autosomal dominantă, alteori recesivă.

Clinic, boala apare la copil sau adolescent ca sindrom parkinsonian progresiv, incluzând akinezie, rigiditate și tremor de repaus, cu păstrarea intelectului și a sensibilității, dar asociind frecvent semne piramidale și uneori distonie și spasme de torsiune. Tulburările parkinsoniene pot răspunde la tratamentul cu levodopa.

### Boala Pelizaeus-Merzbacher

Este o leucodistrofie demielinizantă rară, de cauză necunoscută, distinctă histologic de boala Krabbe, leucodistrofia metacromatică și adrenoleucodistrofie, cu transmisie autosomal recesivă sau legată de sex. Boala debutează caracteristic în prima decadă de viață cu demență progresivă, nistagmus grosier, ataxie și uneori atrofie optică și spasticitate, frecvent și cu convulsii. Tulburările extrapiramidale pot fi foarte accentuate, în special posturi distonice și spasme de torsiune, iar în final cu o stare rigido-akinetică. Majoritatea pacienților cu debut în copilărie mor înainte de 20 de ani, dar unele cazuri cu debut tardiv, în viața adultă, pot prezenta o evoluție mai lentă.

### Ataxia teleangiectazică

Doamna Louis-Bar a descris, în 1941, o boală, aparent cu transmitere autosomal recesivă, caracterizată prin apariția progresivă, în prima copilărie a ataxiei, cu tulburări parkinsoniene și mișcări involuntare precum coreea și spasmele de torsiune. În plus, mai erau semnalate dizartrie, nistagmus, paralizie supranucleară a privirii, apraxie oculomotorie asociate cu hipotonie și areflexie. Intelectul este conservat până în stadiile avansate ale bolii, care are o evoluție lentă progresivă. Teleangiectaziile se observă pe conjunctive, pavilionul urechii, la față și la plicile membrelor, dar ele pot apărea uneori numai după vârsta de 5 ani. Acești copii sunt foarte vulnerabili la infecții, în special respiratorii, deoarece au și deficiențe imunologice, în mod caracteristic hipogamaglobulinemie cu scădere marcată sau absență a IgA.



Tabelul 10.6. Cauzele tremorului

Tremor de repaus
Boală Parkinson
Parkinsonism postencefalic
Parkinsonism medicamentos
Alte boli extrapiramidale
Tremor postural
Tremor fiziologic
Tremor fiziologic exagerat, ca în:
– tireotxicoză
– stări anxioase
– alcool
– medicamente (simpatomimetice, antidepressive, acid valproic, litiu)
– intoxicații cu metale grele (tremorul "pălărierului" din intoxicațiile cu mercur)
Boli neurologice organice, ca în:
– leziuni cerebeloase severe ("tremorul de nucleu roșu")
– boala Wilson
– neurosifilis
– neuropatii periferice
Tremorul esențial (familiar) benign
Tremorul ortostatic
Tremor intențional
Afecțiuni ale trunchiului cerebral sau cerebelului, ca în:
– scleroza multiplă
– degenerescența spinocerebeloasă
– boli vasculare
– tumori

Tabelul 10.7. Cauzele coreei

Coreea Sydenham
Variante: coreea de graviditate, coreea dată de contraceptive orale
Boala Huntington
Variante: coreea senilă, coreea juvenilă, forma Westphal
Coreea ereditară benignă
Neuroacantocitoza
Coreea simptomatică
Tireotxicoza
Lupusul sistemic eritematos
Policitemia vera
Encefalita letargică
Hipernatremia
Hipoparatiroidismul
Hematomul subdural
Coreea indusă de medicamente
Neuroleptice
Anticonvulsivante
Contraceptive orale
Alcool
Hemibalism (hemicoree)
Accidente vasculare
Tumori
Traumatisme
Post-talamotomie

Miocloniile constau în mișcări foarte rapide ale unor grupe musculare, adesea repetitive și uneori ritmice. Cauzele frecvente ale miocloniilor sunt expuse în tabelul 10.8.

Ticurile sunt aparent asemănătoare cu miocloniile, dar sunt mișcări stereotipe, repetitive care pot fi mimate voluntar și pot fi stopate printr-un efort de voință, cu creșterea stării de tensiune interioară. Ticurile simple sunt realizate de puține grupe musculare; ticurile complexe pot implica mișcări coordonate cu aspectul unor acțiuni motorii cu finalitate. Cauzele frecvente ale ticurilor sunt expuse în tabelul 10.9.

Distonia constă în spasme susținute ale contracției musculare, care distorsionează membrele și trunchiul în posturi distonice caracteristice – gâtul sucit (torticolis), flectat (antecolis) sau în extensie (retrocolis), spatele arcuit (lordoză) sau răsucit (scolioză), brațul în hiperpronație, piciorul în flexie plantară și inversie. Aceste spasme distonice apar în mod caracteristic în timpul mișcărilor voluntare (distonia de acțiune). Spasmele distonice pot fi intermitente, producând mișcări distonice, uneori ritmice, sau pot fi susținute, menținând posturi distonice fixe. Cele mai frecvente cauze ale distoniei de torsiune sunt enumerate în tabelul 10.10.

Există o confuzie în folosirea termenilor de distonie și atetoză, care sunt folosiți frecvent unul în locul celuilalt. Distonia înseamnă literal orice anomalie a tonusului muscular, dar neurologii folosesc acest termen pentru a descrie mișcări și posturi care pot fi recunoscute instantaneu ca distonice. Termenul de distonie este frecvent folosit în sintagma "distonie de torsiune" pentru a sublinia poziția "răsucită" a corpului. Mulți pacienți cu distonie de torsiune, indiferent de cauză, nu au numai posturi anormale, ci și mișcări involuntare. Ele sunt denumite distonice (spasme de torsiune) când afectează segmentele proximale (distonie axială de torsiune), sau atetozice, când afectează degetele (segmentele distale). Termenul de atetoză a fost introdus inițial pentru a descrie mișcările sinuoase, contorsionate ale degetelor, apărute după unele accidente vasculare. Ulterior, atetoză a denumit o formă de paralizie cerebrală consecutivă leziunilor cerebrale anoxice la naștere sau prin icter nuclear. Acești copii sunt flasci, prezintă întârziere în performanțele motorii și uneori dezvoltă mișcări involuntare atetozică până la vârsta de 5 ani. Acest

Este o afecțiune rară, părând a se transmite legat de cromozomul X (X recesiv), cu debut în primul an de viață sau în prima copilărie, cu mișcări involuntare progresive de tip coreic sau spasm de torsiune, cu retard mental, spasticitate și, caracteristic, cu tendința de automutilare. Diagnosticul se pune pe valorile crescute ale acidului uric datorită deficienței de hipoxantin-guanin fosforibozil-transferaza. Se pot produce calculi renali de urați, astfel că tratamentul cu alopurinol este justificat, deși reducerea acidului uric seric nu previne deteriorarea neurologică.

Diskineziile

Majoritatea mișcărilor involuntare pot fi încadrate într-una din aceste 5 categorii: tremor, coree, mioclonii, ticuri, distonii. Fiecare dintre aceste tipuri de diskinezii pot fi realizate de o varietate de boli. La unii pacienți, diskinezia se asociază cu alte tulburări neurologice care pot sugera afecțiunea cauzală; alteori, mișcările involuntare apar izolat și ele singure constituie boala. Aproape toate diskineziile dispar în somn, sunt agravate de anxietate și stres și ameliorate prin relaxare.

Tremorul este o mișcare ritmică (cu reprezentare grafică de tip sinusoidă) a unei părți a corpului, produsă prin contracții musculare ritmice. Cauzele mai frecvente ale tremorului sunt expuse în tabelul 10.6.

Coreea constă într-un flux continuu de mișcări neregulate, bruște, explozive, care trec de la o porțiune a corpului la alta într-o secvență întâmplătoare. Fiecare contracție musculară este scurtă, adesea numai un fragment dintr-o mișcare normală, și imprevizibilă ca localizare și moment de apariție (fig. 10.8). Cauzele frecvente ale coreei sunt expuse în tabelul 10.7.



sindrom este cunoscut sub numele de paralizie cerebrală atetozică sau, simplu, atetoză.

Multe dintre bolile cunoscute a produce variatele diskinezii din tabelele 10.6–10.10 sunt discutate în alte capitole. Rămân de descris în acest capitol doar câteva dintre ele, în care diskinezia este tulburarea principală.

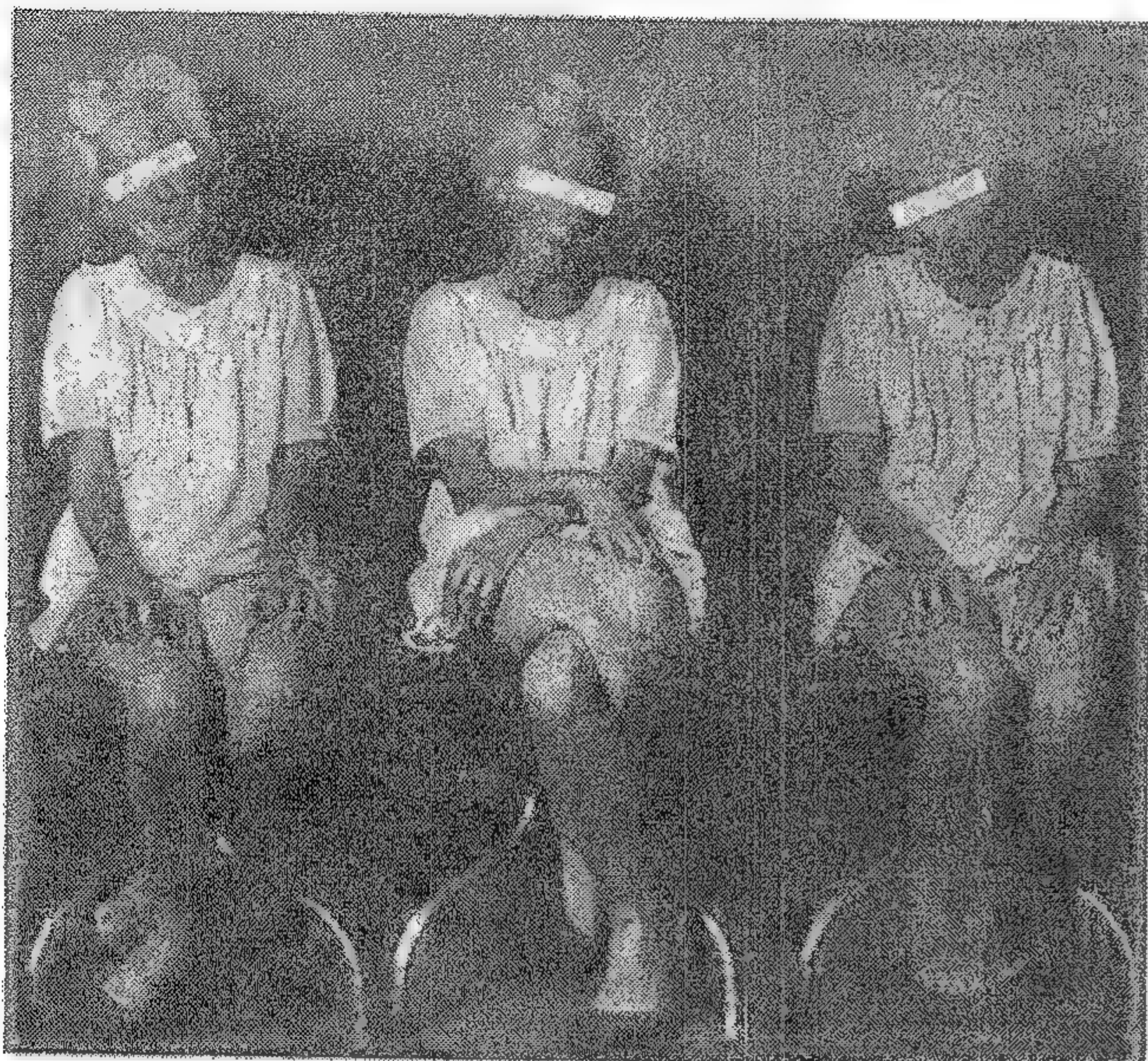


Fig. 10.8. Coree datorată policitemiei vera la o femeie de 57 de ani. În cele trei ilustrații sunt surprinse mișcările coreice fugace caracteristice.

## Tremorul

### Tremorul esențial (familiar) benign

#### Definiție

Este o afecțiune caracterizată prin tremor postural al brațelor și capului, adesea transmisă ereditar autosomal dominant, care se manifestă la orice vârstă și este, de obicei, doar lent progresivă și produce invaliditate ușoară.

#### Etiologie

Cauza tremorului esențial benign, care poate apărea la copil, adolescent (tremor juvenil), adult tânăr sau vârstnic (tremor senil), este necunoscută. Istoricul familial se poate obține la peste jumătate din cazuri și transmiterea în aceste cazuri este autosomal dominantă.

#### Fiziopatologie

Nu au fost detectate anomalii biochimice sau anatomo-patologice în tremorul esențial benign, dar numai foarte puține cazuri au fost necropsiate. Boala ar putea reprezenta o instabilitate a circuitelor neuronale „feed-back” care controlează postura

mâinilor, a capului și a altor segmente ale corpului. Recent, s-a evidențiat un defect în controlul cerebelos.

Orice individ prezintă un tremor fiziologic al mâinilor întinse, cu frecvența de 8–12 Hz, prin sumarea mai multor factori care concurează la generarea unei oscilații cu această frecvență (fig. 10.3). Acești factori sunt:

1) tendința unităților motorii de a descărca la aproximativ 8 Hz, sub nivelul de fuziune tetanică normală a mușchiului uman (aproximativ 12 Hz);

2) frecvența normală de mișcare a brațelor întinse, care este între 8 și 12 Hz;

3) întârzierea în circuit a reflexului de întindere, care produce o oscilație de frecvență de 10 Hz

Tremorul esențial este de obicei cu o frecvență ceva mai joasă, între 5 și 8 Hz (vezi fig. 10.3). Altă caracteristică este că tremorul esențial este foarte influențat de factorii emoționali, datorită în parte activării receptorilor  $\beta$ -adrenargici din mușchi și poate și din sistemul nervos central. Alcoolul suprimă tremorul esențial, dar mecanismul implicat nu este cunoscut.

### Simptomatologie

Tremorul este prezent la una sau la ambele mâini la menținerea unei posturi, de exemplu când se ține în mână un pahar sau o cană. Scrisul devine îmbâcsit și tremurător (a se vedea fig. 10.4). Acest tremor nu apare în repaus, dar când pacientul ține brațele întinse se observă o oscilație ritmică. În acțiune ca, de exemplu, la proba indice-nas, tremorul persistă, dar nu se accentuează pe parcursul mișcării spre țintă, spre deosebire de tremorul intențional cerebelos. Tremorul capului și al bărbiei este prezent în 50% dintre cazuri iar tremorul picioarelor la circa o treime. În ciuda tremorului, probele de coordonare sunt trecute cu bine, și nu se constată alte anomalii neurologice. Îndeosebi, nu există semne de ataxie cerebeloasă sau de parkinsonism (deși pacienții cu tremor esențial pot prezenta fenomenul de roată dințată la mobilizarea pasivă a membrilor superioare, dar aceasta nu indică neapărat boala Parkinson).

Această afecțiune mai are două caracteristici. Prima este istoricul familial (a se vedea mai sus), iar a doua – observația că alcoolul suprimă tremorul; 50 ml de băutură alcoolică pot fi suficienți pentru a „liniști mâinile”. Boala este staționară sau lent progresivă la majoritatea pacienților, ducând numai la un disconfort social, dar pentru cei a căror activitate se bazează pe manualitate, de exemplu chirurghi, ceasornicari, violoniști etc., tremorul devine foarte invalidant. La o mică parte din cazuri, boala poate avea o progresie mai rapidă, astfel că pacientul nu mai poate ține ceașca sau farfuria și nu mai poate să bea sau să mănânce, iar vorbirea devine și ea tremurătoare, dizartrică.

Ocazional se pot întâlni și alte variante ale sindromului. Astfel, poate apărea un tremor izolat al capului, cu mișcări de „da-da” sau „nu-nu”, cu caracter ereditar; sau poate apărea o crampă tremurătoare a scriitorului (tremor primar al scrisului). Tremorul picioarelor în poziție ortostatică, cu o frecvență de 5–8 Hz (tremor ortostatic) poate ține de tremorul esențial, dar alteori de spasticitate sau de o patologie cerebeloasă. Există și o altă formă de tremor al picioarelor în poziție ortostatică, mai rapid (16Hz) (tremor ortostatic primar).



Tabelul 10.8. Cauzele miocloniilor

<b>Mioclonii generalizate</b>
Encefalopatii mioclonice progresive*
Cauze metabolice demonstrabile:
– boala cu corpi Lafora
– gangliozidoza GM <sub>2</sub> (boala Tay-Sachs)
– boala Gaucher
– ceroid-lipofuscinoza (boala Batten)
– sialidoza
– encefalomiopatia mitocondrială
Mioclonii ereditare fără cauză metabolică cunoscută:
– epilepsia familială mioclonică (boala Unverricht-Lundborg)
– mioclonia asociată cu degenerescența spinocerebeloasă
– sindromul mioclonic-ataxie-surditate
– distrofia neuroaxonală juvenilă
– poliodistrofia infantilă (boala Alpers)
Alte boli sporadice:
– encefalita letargică
– leucoencefalita sclerozantă subacută
– boala Creutzfeldt-Jakob
– boala Alzheimer
Mioclonii metabolice:
– uremie
– hiponatremie
– hipocalcemie
– insuficiență hepatică
– narcoză cu CO <sub>2</sub>
– induse de medicamente
– prin sevraj alcoolic sau de droguri
Encefalopatii mioclonice stabile**
Encefalopatia mioclonică infantilă perinatală
Mioclonii postanoxice (Sindromul Lance-Adams)
Mioclonii posttraumatice
Epilepsii mioclonice***
Primul an de viață:
– spasme infantile
– mioclonii infantile benigne
– sindromul dansului ocular
2-6 ani:
– sindromul Lennox-Gastaut
– epilepsia mioclonică criptogenetică (Aicardi)
Alte vârste (copii, adolescenți, adulți):
– epilepsia mioclonică fotosensibilă
– absențe mioclonice
– epilepsia juvenilă mioclonică
– mioclonia esențială (familială) benignă
<b>Mioclonii focale:</b>
Mioclonii spinale
Tumori
Infarcte
Demielinizări
Traumatisme
Mioclonii palatale
Spasmul hemifacial
Mioclonii corticale
Epilepsia parțială continuă

\* Mioclonus clar (cu sau fără crize) ce aparține unei encefalopatii progresive

\*\* Mioclonus clar apărut după suferințe cerebrale acute, neprogresive

\*\*\* Epilepsie clară cu mioclonii asociate

Tabelul 10.9. Cauzele ticurilor

Ticuri simple
Ticul tranzitor al copilului
Ticuri cronice simple
Ticuri multiple
Ticuri cronice multiple
Sindromul Gilles de la Tourette
Ticuri simptomatice
Encefalita letargică
Ticuri induse de medicamente
Neuroacantocitoza

Tabelul 10.10. Cauzele distoniei de torsiune

<b>Distonii generalizate</b>
Distonia idiopatică
Ereditară:
– autosomal dominantă
– recesivă legată de cromozomul X
– distonia parkinsoniană cu răspuns la levodopa
Sporadică
Distonia indusă medicamentos
Reacții acute distonice
Distonia cronică tardivă
Distonia simptomatică
Paralizia cerebrală atetozică
Encefalita letargică
Boala Wilson
Encefalomiopatia mitocondrială
Lipidoze distonice
Gangliozidoza GM <sub>1</sub>
Gangliozidoza GM <sub>2</sub>
Leucodistrofia metacromatică
Acidurii organice
Homocistinuria
Ceroid-lipofuscinoza
Boala Lesch-Nyhan
Ataxia teleangiectazică
Boala Huntington juvenilă
Boala Hallervorden-Spatz
Atrofia palidă progresivă
Boala Pelizaeus-Merzbacher
Degenerescența spinocerebeloasă
Distonia postencefalică
Distonia postanoxică
Distonia paroxistică (coreoatetoză paroxistică)
Coreoatetoză paroxistică kinezigenică
Coreoatetoză paroxistică distonică
<b>Distonii focale:</b>
Blefarospasmul
Distonia oromandibulară
Disfonia spasmodică
Torticolisul spasmodic
Distonia axială
Crampa distonică a scriitorului (și alte crampe ocupaționale)
Distonia hemiplegică:
Accidente vasculare
Tumori
Malformații arteriovenoase
Traumatisme
Post-talamotomie

Tratament

Deși alcoolul poate suprima efectiv tremorul și ar avea o valoare terapeutică dacă ar fi folosit în mod înțelept, există riscul ca pacientul cu tremor esențial benign să devină alcoolic. Benzodiazepinele, ca diazepamul, pot aduce o oarecare ameliorare în perioadele de stres, dar efectul lor asupra tremorului nu este major. O parte dintre pacienți, cam 30-40%, răspund satisfăcător la blocante β-adrenergice, cum este propranololul. Acest efect s-ar datora mai ales inhibiției receptorilor β-adrenergici periferici. În absența contraindicațiilor, cum ar fi astmul etc., se obișnuiește să se administreze acestor pacienți doze progresive de propranolol, începând cu 20 mg de trei-patru ori pe zi, până la doza suficientă pentru controlul tremorului sau până la maxim 240 mg/zi; dozele mai mari nu aduc de obicei efecte favorabile. Primidona, în dozele anticonvulsivante obișnuite, poate fi de asemenea utilă. Din păcate, mulți pacienți nu găsesc ameliorarea decât foarte puțin sau deloc sub propranolol sau primidonă, iar alte medicamente nu prea au efect. Medicația antiparkinsoniană nu este eficientă. La cei câțiva pacienți cu forme severe poate fi necesară talamotomia stereotaxică.



## Coreea

### Coreea Sydenham

#### Definiție

Coreea (dansul Sfântului Vitus), adesea însoțită de tulburări psihice, apare în cadrul reumatismului poliarticular acut (coree reumatică) la copil și adolescent. Cel care a descris această boală, în 1686, este Thomas Sydenham.

#### Etiologie și anatomopatologie

Coreea Sydenham se întâlnește rar astăzi, din cauza scăderii dramatice a incidenței reumatismului articular acut. Ea afectează copii și adolescenți între 3 și 20 de ani, mai ales în lunile de primăvară. La aproximativ o treime din cazuri, debutul este în primele trei luni după un puseu de reumatism datorat infecției cu streptococ grup A, dar restul cazurilor nu au un astfel de istoric. Poate recidiva în viața adultă, mai ales în timpul sarcinilor (chorea gravidarum) sau la femeile ce folosesc anticoncepționale orale. Anatomopatologic, creierul prezintă o encefalită difuză inflamatorie. Alterările vasculare nu sunt pregnante, complicațiile cerebrale ale reumatismului articular acut putându-se datora depunerii de complexe imune, ca și în lupusul eritematos sistemic, dar acest lucru nu este demonstrat.

#### Simptomatologie

Majoritatea cazurilor (aproximativ 75%) apar între 7 și 12 ani. Debutul este de obicei treptat, dar poate fi și abrupt. Simptomele inițiale sunt adesea psihice, cu iritabilitate, agitație, neatenție și caracter recalcitrant. O stare confuzională patentă se manifestă numai la 10% dintre pacienți. Ulterior, apare coreea ca simptom și ea se agravează în câteva săptămâni, copilul având dificultăți în apucarea obiectelor și la mers. Vorbirea este afectată la circa o treime din cazuri, dar cefaleea, convulsiile și tulburările senzitive nu apar. Coreea poate fi predominant unilaterală (la aproximativ 20% din pacienți), iar în cazurile severe este însoțită de hipotonie musculară și senzație de moliciune (*chorea mollis*). Deși uneori se constată tulburări cardiace, copilul este, de obicei, afebril și nu prezintă alte manifestări ale bolii reumatice. Viteza de sedimentare a hematiilor este tipic normală, iar titrul antistreptolizinelor nu este modificat.

Coreea și tulburările psihice se remit lent, în timp de 1 până la 3, rareori până la 6 luni, dar un sfert dintre pacienți vor prezenta recurențe în următorii 2 ani. La aproximativ o treime din cazuri există și semne de afectare cardiacă în momentul bolii, iar o altă treime vor prezenta mai târziu cardiopatie reumatică. Cei care au suferit unul sau mai multe atacuri de coree Sydenham au risc crescut de a dezvolta ulterior, în viața adultă, coree (coree gravidică), uneori la expunerea la medicamente ca digoxin, fenitoin sau contraceptive orale.

#### Tratament

Este necesar tratamentul reumatismului, cu repaus la pat și sedare. Coreea poate fi controlată cu diazepam, fenotiazine sau haloperidol ori tetrabenazină. Se va administra o cură de penicilină și se va continua tratamentul profilactic cu penicilină orală până la vârsta de 20 de ani pentru a preveni reinfectia streptococică.

## Coreea Huntington

#### Definiție

Este o afecțiune rară, transmisă autosomal dominant, cu evoluție progresivă, de obicei la vârsta medie, caracterizată prin coree și demență, descrisă pentru prima oară în 1872 de către George Huntington, în primul său an de practică medicală.

#### Etiologie

Prevalența bolii este în jur de 1: 20 000; apare în toate zonele geografice și la toate grupele etnice. Cauza este necunoscută. Boala este transmisă autosomal dominant cu penetranță completă, astfel încât copiii unui părinte bolnav au 50% risc de a face boala, care niciodată nu "sare" peste o generație. Riscul unui nepot al unui pacient, al cărui părinte este asimptomatic, este de aproximativ jumătate din riscul părintelui. La cei cu debut în copilărie, boala este mai frecvent transmisă de către tată (și nu de mamă). Noi mutații aproape că nu se cunosc, dar rudele adesea ascund antecedentele familiale.

Studiile de linkage au indicat că gena anormală este situată pe brațul scurt al cromozomului 4. Testul G8 pentru ADN identifică un polimorfism restrictiv al lungimii fragmentului asociat genei bolii Huntington. Cu alte teste, s-a putut delimita și mai mult zona de interes, iar în prezent gena însăși a fost identificată.

#### Anatomopatologie

Creierul este în general atrofic, cu leziuni marcate ale cortexului și corpului striat, unde se observă pierderi neuronale și glioză reactivă, fără modificări inflamatorii.

Pe o secțiune coronală, aspectul caracteristic este dilatația ventriculilor laterali al căror planșeu devine concav și nu convex, din cauza atrofiei marcate a caudatului (fig. 10.9); de obicei, este evidentă și atrofia corticală. Principala anomalie histologică se observă în caudat și putamen, unde se constată pierderea masivă a neuronilor mici, cu scăderea volumului acestor structuri, lăsând o falsă impresie de glioză. Și în alte zone, mai ales în talamus, zona reticulată a substanței negre (dar nu și zona pigmentată, compactă), oliva superioară, hipotalamus, nucleii profunzi ai cerebelului, se constată pierderi ale neuronilor mici. Pierderi neuronale și glioză se remarcă și la nivelul cortexului, în stratul III și mai puțin în straturile IV și V, în special în lobii frontali.

#### Biochimie

S-au făcut numeroase studii asupra modificărilor neurotransmițătorilor în creier la pacienți cu boala Huntington (tabelul 10.11). Există o reducere importantă a enzimelor de sinteză a acidului gamaaminobutiric (GABA) (decarboxilaza acidului glutamic, GAD) și a acetilcolinei (acetilcolintransferaza) la nivelul striatului, datorită scăderii numerice marcate a neuronilor GABA-ergici și colinergici la acest nivel. Totuși, unele tipuri neuronale din striat, îndeosebi neuronii ce conțin somatostatina, sunt respectate. Există o depleție de GABA și GAD, ca și a enzimei de conversie a angiotensinei și a metenkefalinei în zona reticulată a substanței negre, expresia sărăcirii tuturor tipurilor de căi striatonigrale. La majoritatea cazurilor, activitatea dopaminei și tirozinhidroxilazei nu este modificată, așa cum era de așteptat, datorită respectării celulelor pigmentare din zona compactă a substanței negre.



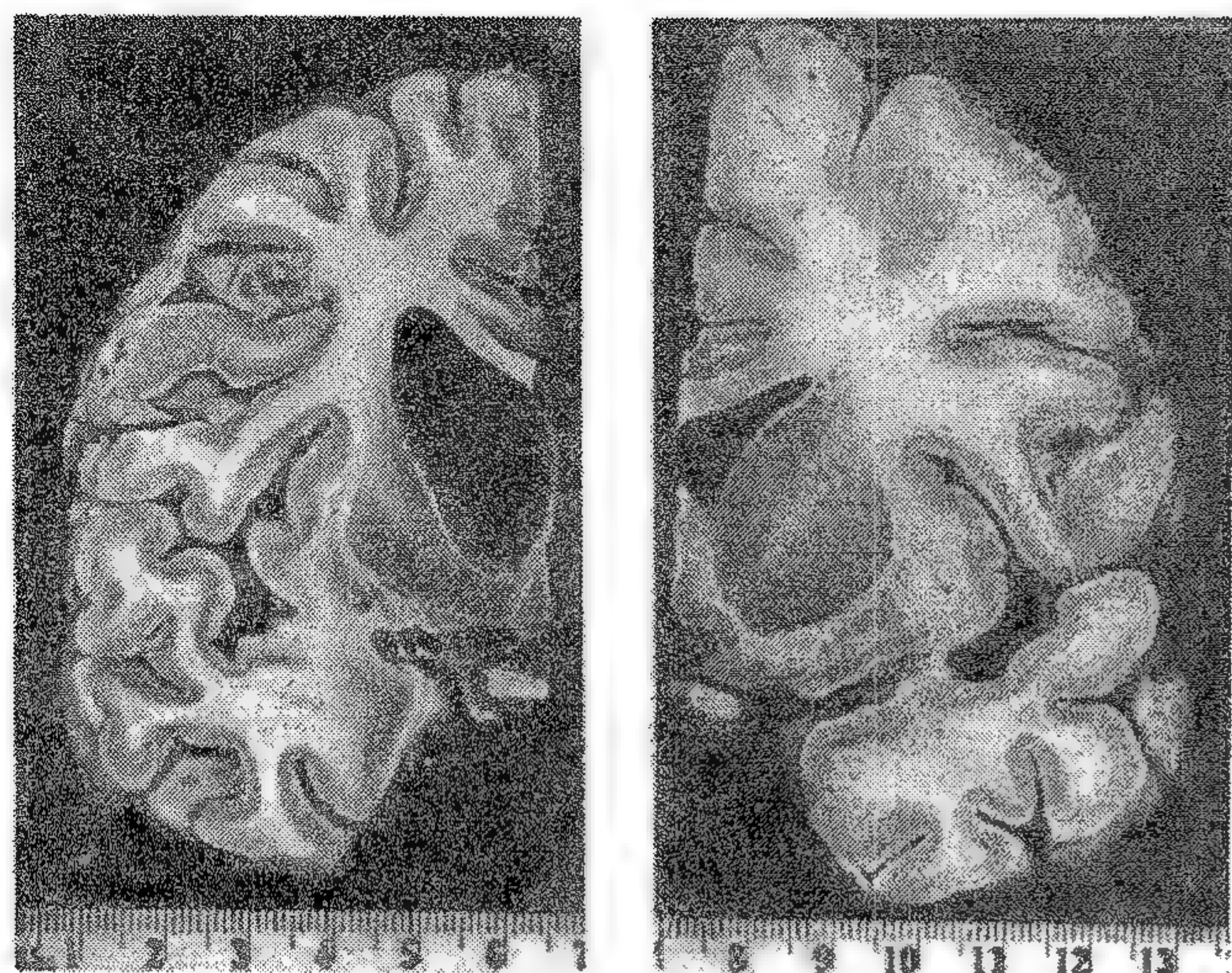


Fig. 10.9. Secțiune coronală cerebrală – în stânga la o pacientă cu boală Huntington (vârsta 49 de ani, greutatea creierului 1065 g), comparativ cu un creier normal – în dreapta (femeie de 65 de ani, greutatea creierului 1415 g). Se observă (a) marcată pierdere de substanță în nucleul caudat și putamen, (b) subțierea cortexului și lărgirea șanțurilor corticale. Reprodusă după Corsellis (1976), în Greenfield's Neuropathology, ediția a 3-a, Arnold, Londra - cu permisiune).

Tabelul 10.11. Neurotransmițătorii și enzimele lor din striat în boala Huntington

	Martori	Boala Huntington	
Dopamina ( $\mu\text{g/g}$ )	1,6	1,6	Normal
Tirozin hidroxilaza ( $\text{nmol/g/h}$ )	1,5	1,3	Normal
Acetilcolintransferaza ( $\mu\text{mol/g/h}$ )	21,6	9,5	44%
GABA ( $\mu\text{mol/g}$ )	2,2	1,3	59%
Decarboxilaza acidului glutamic (GAD) ( $\mu\text{mol/g/h}$ )	4,4	0,8	18%
Enzima de conversie a angiotensinei (pmol His-Leu/min/mg)	205	98	49%
Substanța P (pmol/mg)	42,9	29,1	68%
Metenkefalina (pg/mg)	661	230	35%

- GABA – acid gamaaminobutiric
- Valori medii determinate în putamen, cu excepția substanței P și a metenkefalinei, măsurate în pars reticulată a substanței negre, zona de proiecție a căilor striatonigrale
- Toate diferențele au fost statistic semnificative la  $p < 0,05$  sau mai puțin, cu excepția celor indicate ca "normale"
- Datele provin de la Bird și Iversen, Kanazawa *et al.*, Arregui *et al.* (a se vedea Marsden 1981)
- Diferențele între tabelele 3 și 11 în valori absolute reflectă tehnici diferite de disecție și analiză.

Coreea Huntington pare a fi rezultatul unei hiperactivități relative a mecanismelor dopaminergice la nivel cerebral, probabil fiindcă circuitele dopaminergice nigro-striatale eliberează cantități normale de dopamină care acționează pe un număr redus de neuroni striatali restanți. Studii PET, folosind deoxiglucoză marcată  $^{18}\text{F}$ , au arătat o reducere marcată a metabolismului glucozei în striat, chiar la pacienții fără atrofie de striat la CT scan.

## Simptomatologie

Debutul este insidios, la vârstă medie, de obicei între 30 și 50 de ani. Simptomele inițiale sunt de obicei alterări ale personalității și comportamentului, dar coreea poate fi și ea primul semn de boală. Tulburările mentale sunt inițial discrete. Familia, dacă este prevenită, poate observa modificarea personalității, cu scăderea motivației și tocirea afectelor, iritabilitate și brutalitate, tendințe spre un comportament agresiv necontrolat sau devieri sexuale. În acest stadiu, pacientul este conștient de ceea ce se întâmplă, având trăiri autocritice. Frecvent apare o depresie severă, cu risc suicidal. Tulburările de comportament la locul de muncă sau în societate pot aduce bolnavul la psihiatru, uneori se dezvoltă chiar o psihoză schizofreniformă. O dată cu evoluția bolii, demența se accentuează, iar coreea devine mai severă și grotescă. Sunt afectate mersul, vorbirea și utilizarea mâinilor. Un flux continuu de mișcări coreiforme distorsionează orice acțiune normală. Încercarea de a apuca o ceașcă sau de a ține un creion duce la mișcări "smucite", violente, iar mersul are un aspect curios, deformat, "dansant", cu împleticiri bruște, șovăieli și pulsuni la fel de bruște. Faciesul are un aspect curios, provocator, cu ridicări (bruște) ale sprâncenelor, țuguieri ale buzelor, înclinări bruște și neregulate ale capului. În stadiile avansate, mulți pacienți prezintă rigiditate și akinezie progresive, care încetinesc și diminuează coreea. În final, pacientul este imobilizat la pat și devine emaciat. Decesul se produce în medie la 14 ani de la debut.

Nu întotdeauna coreea Huntington debutează în acest mod, fiind cunoscute câteva variante. Aproximativ 6% dintre pacienți prezintă la debut nu coree, ci un sindrom rigido-akinetic parkinsonian (forma Westphal), variantă mai frecventă la copii.

Majoritatea pacienților cu boală Huntington prezintă primele simptome la vârstă medie, dar câțiva dintre ei (8%) au debutul bolii în copilărie (boala Huntington juvenilă). Această formă de boală, cu debutul între 10 și 20 de ani, diferă sub unele aspecte de forma comună, cu debut la adult. Epilepsia se asociază frecvent, fiind prezentă la jumătate din cazurile juvenile, în timp ce la bolnavii cu forma adultă obișnuită ea apare numai la 2% din cazuri. Demența apare precoce și este profundă în formele juvenile. Jumătate din cazurile juvenile prezintă de la început sau dezvoltă rapid forma rigido-akinetică Westphal.

Boala Huntington poate debuta și la vârstnici, dar dacă nu există antecedente familiale și coreea este unica manifestare (coree senilă), diagnosticul poate fi dificil. Anatomopatologic, cazurile necropsiate de coree senilă au aspectul similar bolii Huntington.

## Diagnostic

În ciuda polimorfismului clinic, diagnosticul nu este greu în cazurile cu istoric familial clar. Problemele apar atunci când antecedentele familiale sunt necunoscute sau ascunse. La copii, coreea Huntington trebuie diferențiată de coreea Sydenham, de parkinsonismul juvenil și paralizia cerebrală atetozică, ca și de multe alte boli degenerative ale ganglionilor bazali cu apariție în copilărie (vezi tabelul 10.5).

Mai există o formă rară de coree, numită coree ereditară benignă, și aceasta cu transmitere autosomal dominantă. Boala debutează la copil, dar fără afectarea intelectului, iar progresia este ușoară, pacienții având numai un handicap minor. Alte cauze ereditare de coree sunt neuroacantocitoza (a se vedea mai jos) și boli degenerative rare ca atrofia dentato-rubro-palido-luysiană.

La adulți, trebuie excluse tireotoxicoza, unele tulburări induse de medicamente (neurolepticele, pilula contraceptivă), policitemia vera, lupusul eritematos sistemic care sunt cauze de



coree sporadică. Coreea senilă trebuie separată de coreea hemiplegică ce poate urma unui accident vascular.

### Tratament

Nu există tratament curativ. Coreea poate fi controlată cu fenotiazine cum sunt clorpromazina sau perfenazina sau cu haloperidol, pimozide, flupenthixol, rezerpină sau tetrabenazina. Aceste medicamente se administrează în doze progresive până ce se obține controlul mișcărilor involuntare sau până când apar tulburări severe de tip parkinsonian. Aceste droguri ajută și la controlul complicațiilor mentale ale bolii, dar nu și al depresiei, care adesea este severă. Mai devreme sau mai târziu, acești bolnavi vor avea nevoie de internare prelungită în servicii de boli cronice. Internarea poate fi impusă de problemele de nursing, dar cel mai frecvent de situația familială din ce în ce mai stresantă, care reclamă instituționalizarea bolnavului.

Trebuie acordată atenție și asistență psihologică și familiei, natura acestei boli punând adesea probleme etice și emoționale mari.

### Sfatul genetic

Soțul sau soția și rudele apropiate se confruntă cu furiile, frustrările și dezintegrarea mentală ale pacientului, iar natura ereditară a bolii pune probleme dramatice. Copiii unui părinte cu boală Huntington au inevitabil un risc de 1:2 de a face boala, iar copii acestora au un risc de 1:4. Aceste predicții se reduc în valoare pe măsura avansării în vârstă, existând calcule de risc pentru fiecare vârstă; dar riscul maxim este încă operant la momentul când sfatul genetic ar fi cel mai necesar, atunci când un copil cu risc atinge vârsta procreației. Tendința de a evita discutarea acestor probleme, pentru a feri individul în cauză de stresul inerent, a fost înlocuită în ultima vreme de o abordare realistă a dorinței naturale a acestor persoane de a cunoaște riscurile. Explicațiile trebuie însoțite de toată compasiunea. Cei aflați la risc vor să știe dacă au moștenit sau nu boala, iar acum sunt disponibile teste genetice care pot răspunde la această întrebare. Trebuie recoltate probe de sânge pentru analiza ADN de la cât mai mulți membri ai familiei. Testul de excludere se poate face și *in utero*.

### Hemibalismul (Hemicoreea)

Hemibalismul se referă la mișcări bruște de azvârlire a unui membru superior sau inferior. Aceste mișcări, ca și cele coreice, sunt neregulate ca forță și moment de apariție, dar afectează predominant musculatura proximală a centurii scapulare și pelvine.

Ocazional, un copil sau adolescent cu coree Sydenham poate prezenta hemibalism, dar sindromul apare mai frecvent la vârstnici cu diabet și hipertensiune, ca rezultate al unui accident vascular. Hemibalismul apare după ce deficitul motor (hemiplegia) se remite și este adesea însoțit de durere talamică. La alți pacienți, hemibalismul apare brusc, fără deficit motor sau senzitiv. Intensitatea mișcărilor variază de la moderate la foarte severe, putând produce leziuni somatice și necesitând tratament. Hemibalismul acut este de obicei, dar nu întotdeauna, produs de o leziune vasculară a nucleului subtalamic contralateral (corpul Luys) sau a conexiunilor acestuia. Rareori, tumorile de la acest nivel pot realiza hemibalism progresiv.

Hemibalismul postaccident vascular se remite, de obicei, treptat și spontan, în timp de 3–6 luni. Tratamentul cu fenotiazine, haloperidol sau tetrabenazină poate de obicei controla

hemibalismul în această perioadă, dar ocazional este nevoie de chirurgie stereotaxică.

### Neuroacantocitoza

Această afecțiune ereditară (cu mod de transmitere incert) produce o degenerescență cerebrală însoțită de coree, ticuri, mioclonii sau distonie și tulburări mentale, neuropatie periferică și acantocite (în lipsa malabsorbției sau deficienței de vitamina E). Poate fi confundată cu boala Huntington sau cu multe alte tulburări de motilitate.

### Miocloniile

Tresăririle neașteptate, involuntare ale mușchilor, pot fi realizate de multe afecțiuni neurologice (vezi tabelul 10.8). Miocloniile generalizate apar în patru circumstanțe clinice:

- 1) ca trăsătură dominantă a unei boli cerebrale progresive (encefalopatii mioclonice progresive);
- 2) ca sechelă a unei leziuni cerebrale mai vechi (encefalopatii mioclonice stabile, "statice");
- 3) asociate unei epilepsii (epilepsia mioclonică);
- 4) ca unic simptom al bolii (mioclonia esențială).

### Encefalopatii mioclonice

Cele mai multe dintre encefalopatiile mioclonice progresive sunt descrise în detaliu în alte capitole, în special la tezaurosmoze prin defectul unor enzime lizozomale sau la alte boli metabolice și la degenerescențele spinocerebeloase (vezi capitolul 8).

### Epilepsia familială mioclonică

Descrisă inițial de Unverricht și Lundborg, este transmisă autosomal recesiv. Boala, frecventă în țările baltice, poate apărea în orice zonă geografică. Convulsiile și miocloniile apar din copilărie însoțite de ataxie și dizartrie cu caracter lent progresiv. În final apare și spasticitatea și individul ajunge imobilizat în cărucior, dar progresia este lentă și demența este ușoară sau absentă. Miocloniile sunt evident provocate de stimuli sau de mișcările voluntare (mioclonia de acțiune). La necropsie se constată pierderi ale celulelor Purkinje, fără incluziuni.

### Boala cu corpi Lafora

Această boală, în care la necropsie se constată în creier incluziuni neuronale conținând mucopolizaharide, debutează de asemenea în copilărie sau adolescență cu mioclonii și convulsii și este frecvent familială, cu transmitere autosomal recesivă. Evoluția este progresivă spre demență, orbire, ataxie și spasticitate, cu deces în 5–10 ani de la debut. Corpii Lafora sunt prezenți și extracerebral, de exemplu în ficat și mucoasa intestinală.

### Mioclonusul postanoxic

Entitate distinctă, apare după o perioadă de anoxie cerebrală prin stop cardiac sau altă leziune anoxică. După revenirea conștienței, acești pacienți prezintă tresăriri musculare la nivelul feței, trunchiului și al membrelor, adesea provocate de stimuli senzoriali și, în mod frapant, de orice mișcare voluntară. Poate să existe și o ataxie cerebeloasă evidentă, ca și demența, spasticitatea



și incontinența sfincteriană. Miocloniile spontane și de acțiune pot fi singura sechelă evidentă a anoxiei la acești pacienți. Tratamentul cu clonazepam, piracetam și valproat de sodiu poate avea un efect spectaculos în unele cazuri.

### Epilepsiile mioclonice

În epilepsiile mioclonice, trăsătura clinică dominantă a bolii sunt crizele epileptice. Există un grad de confuzie în clasificarea multiplexelor afecțiuni care pot realiza acest sindrom, ce apare îndeosebi la copii. Un criteriu convenabil de clasificare este vârsta debutului.

În primul an de viață, spasmele infantile (sindromul West) pun o problemă deosebită. Acest tip particular de epilepsie, denumit și "ticul salaam", începe de obicei între 3 și 9 luni. Mulți factori ereditari, antenatali și postnatali, pot produce spasmele infantile, care se asociază cu retard mental în 80% din cazuri.

La copii mai mari, de până la 6 ani, poate să apară un sindrom epileptic cu mai multe tipuri de crize, incluzând absențe, crize atonice și tonice, mișcări de înclinare a capului și trunchiului ("salaam") și căderi. Acești copii pot suferi leziuni repetate în urma unor căderi neașteptate, care pot impune purtarea unor căști de protecție. La mulți dintre ei se constată o activitate cu complexe vârf-undă atipice ("degradata") pe electroencefalogramă (EEG), amintind de clasicele complexe vârf-undă de 3 Hz întâlnite în *petit mal*-ul adevărat. Lennox și Gastaut au denumit acest sindrom "petit mal variant", termen nefericit ales, pentru că el diferă esențial de *petit mal*, care prezintă absențe ca trăsătură dominantă și are un prognostic bun. Din păcate, prognosticul celor cu sindrom Lennox-Gastaut este întunecat, cea mai mare parte dintre ei (90%) având epilepsie severă necontrolabilă, cu căderi repetate și deteriorare mentală. Acești copii prezintă complexe vârf-undă neregulate, cu frecvență de 1,5–2,5 Hz (deci mai lente decât cele din *petit mal*) pe EEG. Ca și spasmele infantile ale vârstei de sugar, acest sindrom indică o tulburare severă a funcțiilor cerebrale. Există însă și unii copii de această vârstă cu crize tonice, "salaam" și căderi, cu complexe vârf-undă de 2,5 Hz (sau ceva mai frecvente) pe EEG, la care prognosticul nu este atât de rezervat ca pentru cei cu sindrom Lennox-Gastaut.

La copii de peste 7 ani și la adolescenți, epilepsia poate asocia diferite tipuri de mioclonii. Mulți copii cu epilepsie idiopatică prezintă dimineața devreme tresăriri mioclonice ale brațelor (fenomenul "farfuriei zburătoare", constatat la micul dejun când din cauza miocloniilor obiectele din mână sunt azvârlite la distanță). Această formă de epilepsie mioclonică juvenilă, adesea ereditară, poate fi controlată cu succes cu valproat de sodiu. De asemenea, există un sindrom al miocloniei și epilepsiei fotosensibile, în care copiii prezintă mioclonii perioculare și faciale, adesea prefăcând o convulsie generalizată declanșată de "licăririle" imaginii de la televizor. Acești copii cu fotosensibilitate, care au frecvent antecedente familiale ale unei afecțiuni similare, știu să-și provoace crizele agitându-și mâna cu degetele răsfricate în fața ochilor atunci când privesc spre soare.

### Mioclonusul esențial benign

Friedreich a descris primul, sub numele de "paramioclonus multiplex", o afecțiune mioclonică cu secuse musculare difuze, afectând toate cele patru membre, trunchiul, gâtul și fața, cu o frecvență de 10–50/min, favorizată de acțiune sau stimul senzorial. De atunci au fost descrise multe familii în care această afecțiune se transmite autosomal dominant. Debutul este de obicei în copilărie sau adolescență, dar

invalidarea este foarte ușoară, nu există progresie, intelectul rămâne normal, nu apar convulsii și nici alte deficite neurologice. Unii pacienți semnalează efectul favorabil al alcoolului, care reduce miocloniile; mulți răspund la blocante *beta*-adrenergice ca propranololul.

### Mioclonii focale

Există unele afecțiuni în care miocloniile pot fi circumscrise într-un segment al corpului. Unele procese patologice pot produce mioclonii focale, limitate la acele segmente inervate de porțiunile lezate ale trunchiului cerebral sau măduvei spinării (mioclonii segmentare). Leziuni similare cerebrale, în special la nivelul cortexului cerebral, pot produce mioclonii focale repetitive, ritmice, asociate cu semne electroencefalografice de descărcare corticală epileptică (epilepsia parțială continuă).

### Mioclonii spinale

Miocloniile repetitive, adesea ritmice, limitate la un membru sau chiar la câțiva mușchi, alteori la membrele de aceeași parte, se pot produce în mielite virale, tumori sau angioame ale măduvei sau după traumatisme medulare. (Rareori, aceste mioclonii focale pot fi datorate unor leziuni radiculare, de plexuri sau neuropatice.) Mioclonii segmentare similare pot apărea și în musculatura bulbară, când o patologie similară afectează trunchiul cerebral. Tresăririle ritmice apar spontan, cu frecvența de 20–180/min, nu sunt afectate de stimuli periferici, adesea persistă și în somn și nu asociază modificări EEG. Anticonvulsivantele pot fi utile, dar adesea aceste mioclonii segmentare sunt foarte greu de controlat.

### Epilepsia parțială continuă

Encefalite, tumori, abcese, infarcte, hemoragii, traumatisme la nivelul cortexului cerebral – toate pot produce, rareori, mișcări repetitive, ritmice, cu frecvență de 1–2/s, limitate la câteva grupe musculare, persistând și în somn, timp de câteva zile, săptămâni sau luni. De obicei, leziunile sunt nu numai corticale, ci și la nivelul structurilor mai profunde, inclusiv al talamusului. Din cauza întinderii reprezentării corticale, sediul cel mai frecvent al epilepsiei parțial continue este mână. Crizele jacksoniene motorii tipice și convulsiile generalizate de tip *grand mal* pot și ele să apară la acești bolnavi. Traseul EEG de suprafață arată descărcări de vârfuri la nivelul cortexului motor contralateral, care preced fiecare tresărire cu un scurt interval. Tratamentul se face cu anticonvulsivante, dar poate fi inefficient.

### Miocloniile palatale

Un infarct al trunchiului cerebral sau, mai rar, leziuni demielinizante sau tumorale ale acestei regiuni pot realiza tabloul curios al miocloniilor palatale, ca rezultat al lezării circuitului dentato-rubro-olivar. În unele cazuri, nu se găsește o cauză evidentă.

Apar contracții ritmice ale vălului palatin cu o frecvență de 60–180/min, care persistă zi și noapte. Aceste contracții perturbă vorbirea, care devine "tremurată", dizartrică, ca și deglutiția. Uneori miocloniile se extind la faringe și laringe care se "plimbă" în sus și în jos sincron cu vălul palatin, ca și la mușchii intercostali și diafragm și chiar și la globii oculari (mioclonus ocular). Foarte supărător este un clic perceput în ureche ca urmare a contracțiilor ritmice ale tensorului timpanului. Tratamentul medicamentos de obicei nu ajută; au fost comunicate ocazional rezultate favorabile obținute cu clonazepam și anticolinergice.



### Spasmul hemifacial

Spasmul hemifacial afectează cel mai frecvent femei de vârstă medie sau avansată, de obicei apărând fără o cauză evidentă. Rareori poate fi simptomatic unei compresii de nerv facial printr-o tumoră de unghi pontocerebelos sau printr-un angiom, când poate fi însoțit de nevralgie trigeminală. Unii pacienți cu boală Paget pot prezenta spasmul hemifacial probabil prin compresia nervului datorită expansiunii osoase; sau spasmul hemifacial poate apărea după o paralizie facială periferică (Bell) remisă incomplet. În cele mai multe cazuri, însă, se crede că ar fi produs de vase aberante la nivelul fosei posterioare, cu efect compresiv asupra nervului facial la ieșirea sa din trunchi.

Boala constă în contracții clonice neregulate, dar repetitive ale musculaturii hemifetei. De obicei, mușchii perioculari sunt primii afectați, producând o senzație identică cu miokimia benignă a pleoapei inferioare ce apare la oameni normali în condiții de oboseală. Aceste contracții repetitive se propagă lent la întreaga față, fiecare spasm ducând la ocluzie oculară și ridicarea colțului gurii. În acest stadiu se constată un grad de deficit motor și contractură la nivelul hemifetei, dar nu apare o paralizie facială propriu-zisă. În spasmul hemifacial idiopatic nu apar tulburări de sensibilitate la nivelul feței și nici alte semne fizice.

Afecțiunea unilaterală și atât de caracteristică rareori poate fi confundată cu alte boli. A fost deja semnalată asemănarea în stadiile inițiale cu miokimia benignă. Adevărata miokimie facială, produsă de tumori sau demielinizări ale trunchiului cerebral, constă în contracții continue, ondulate, ale musculaturii faciale, dând aspectul tipic "vermicular".

Tratamentul medicamentos este, de obicei, inefficient. Explorarea chirurgicală a fosei posterioare, cu separarea nervului facial de vasele aberante oferă o remisiune îndelungată. O metodă mai simplă și eficientă de tratament este injectarea de toxină botulinică în musculatura facială, repetată la 3–4 luni.

### Ticurile

Conceptul de ticuri a evoluat. Ticul simplu este o mișcare bruscă, rapidă, asemănătoare unui spasm, totdeauna aceeași și cu aceeași localizare. Aceste ticuri fac parte din personalitatea noastră motorie, de exemplu un tic ocular, o grimasă, trasul aerului pe nas, un anumit gest al mâinii. Ticuri motorii simple apar la circa un sfert dintre copii și adesea dispar după aproximativ un an (ticul tranzitor al copilului). Uneori, însă, ele persistă în viața adultă, dar rareori sunt considerate anormale (ticul cronic simplu). La unele persoane, ticurile simple pot fi atât de accentuate încât să aducă subiectul la medic. De obicei acesta este un psihiatru, căci ticurile sunt expresia unei tulburări psihice de bază.

Câteodată apar ticuri mai extinse și severe, luând forma unor acțiuni motorii complicate, cu model stereotip (ticuri complexe). În mod caracteristic ticurile, atât cele simple cât și cele complexe, pot fi suprimate voluntar. Această supresie duce însă la creșterea tensiunii interioare, care poate fi redusă când se dă din nou frâu liber ticurilor. Ticurile complexe multiple pot fi însoțite de emisiuni vocale, de obicei injurioase (coprolalie) și gânduri compulsive. Acesta este sindromul Gilles de la Tourette. Psihiatrii pot aplica termenul de tic și unei idei sau acțiuni impulsive bruște, repetitive (tic psihic), dar această accepție tinde să fie scoasă din uz.

### Sindromul Gilles de la Tourette

#### Etiologie

George Gilles de la Tourette a publicat cel dintâi o descriere completă a sindromului ticurilor cronice multiple, însoțite de vocalizări, în 1885, deși primul caz fusese descris mult mai devreme, în 1825, de către Itard. Cauza acestei afecțiuni bizare este necunoscută și nu s-au identificat anomalii fiziopatologice sau anatomice la aceste cazuri. Afecțiunea pare a se transmite autosomal dominant, cu penetranță variabilă. În familiile afectate, anomalia genetică se poate manifesta sub forma sindromului complet, numai ca ticuri cronice multiple, sau ca nevroză obsesiv-compulsivă (a se vedea mai jos). Se crede că ar fi afectați ganglionii bazali, deoarece simptome asemănătoare apar în encefalita letargică, iar drogurile cu acțiune pe ganglionii bazali, de exemplu haloperidolul, pot controla simptomele bolii.

#### Simptomatologie

Boala începe de obicei între 5 și 15 ani, cu ticuri musculare involuntare repetitive multiple. Acestea afectează mai întâi porțiunea superioară a corpului, în special fața, gâtul și umerii, mai mult decât membrele și trunchiul. Simptome inițiale clinice sunt clipitul din ochi, datul din cap, "fornăitul" sau bâlbâielile. Cu timpul apar și alte ticuri mai complexe, afectând și alte porțiuni ale corpului. Ticurile sunt scurte, variabile dar repetitive și reproductibile. Severitatea și frecvența lor fluctuează, fiind mai accentuate în perioadele de relaxare și mai scăzute când pacientul se controlează sau se concentrează asupra unei acțiuni. Ticurile motorii sunt adesea precedate de o senzație imperioasă (uneori denumită "tic senzitiv"). Ele pot fi suprimate, deși temporar, printr-un efort de voință. În cele din urmă, pacientul este nevoit să "elibereze" ticurile.

Mai devreme sau mai târziu, pacienții cu ticuri multiple încep de obicei să emită zgomote involuntare asemănătoare cu geamătul, grohăitul, schelălăitul, scâncetul, lătratul. Asocierea acestor zgomote cu ticurile multiple este esențială pentru diagnosticul sindromului Gilles de la Tourette. La aproape 60% din cazuri, aceste zgomote se transformă în cuvinte injurioase (coprolalia). Coprolalia apare de obicei în copilărie, dar uneori numai târziu în viața adultă. Aproape o treime din pacienți prezintă și ecolalie – o tendință involuntară de a repeta cuvintele sau frazele care li s-au adresat. O mică proporție dintre pacienți prezintă, de asemenea, copropraxie (gesturi obscene involuntare) și ecopropraxie (imitarea involuntară a gesturilor celorlalți), ca și palilalie (repetarea involuntară a propriilor cuvinte sau sunete). Ecolalia și palilalia se întâlnesc și după encefalita letargică.

O mare parte din bolnavii cu sindrom Gilles de la Tourette prezintă și trăsături de tip obsesiv-compulsiv. Aceste tulburări psihice pot fi și mai invalidante decât ticurile. Pot apărea autoloviri și chiar automutilări. La copii este frecventă o tulburare a atenției prin hiperactivitate.

O dată instalat, sindromul Gilles de la Tourette durează de obicei toată viața, deși severitatea sa suferă fluctuații. O mică parte dintre cazuri, probabil mai puțin de 1 din 20, suferă remisiune spontană după adolescență, dar la majoritatea pacienților ticurile și vocalizările persistă. Nu apar alte anomalii neurologice; intelectul și coordonarea mișcărilor rămân normale.



## Diagnostic

Pacienții cu ticuri și cu vocalizări, esențiale pentru diagnosticul sindromului Gilles de la Tourette, sunt adesea etichetați ca pacienți psihiatrici; alții se consideră că au coree sau distonii. Atunci când este evidentă coprolalia, nu mai există dificultăți de diagnostic, dar chiar în absența acesteia, ticurile au un caracter destul de caracteristic, ca și vocalizările. Ticurile sunt scurte, bruște spasme musculare, diferite de contracțiile prelungite din distonia de torsiune. Deși neregulate, ele au un caracter repetitiv ca aspect, localizare, moment de apariție, diferind de natura haotică, întâmplătoare a mișcărilor coreice.

## Tratament

Atât ticurile multiple, cât și emisiunile verbale cu coprolalie, produc discomfort, izolare socială și tulburări psihice. Neurolepticele ca haloperidolul sau pimozidul, pot controla satisfăcător ambele aspecte. Atingerea dozei eficiente necesită o titrare atentă la fiecare pacient; reacțiile adverse sunt frecvente. Cea mai serioasă este apariția diskineziei tardive la câteva luni sau ani de tratament (a se vedea mai jos). Deoarece tratamentul este de obicei pentru toată viața, riscurile trebuie atent evaluate, apreciindu-se cât de reală este nevoia de tratament. O terapie alternativă, utilă la unii pacienți, este cu clonidină sau tetrabenazină. Simptomele obsesiv - compulsive pot fi tratate cu clomipramină sau fluoxetină. Severitatea bolii având fluctuații, se poate recurge la un tratament intermitent, pentru a acoperi perioadele de agravare.

## Distoniile

### Definiție

Sunt un grup de afecțiuni caracterizate prin spasme prelungite ale contracției musculare, afectând diverse porțiuni ale corpului și ducând la posturi și mișcări anormale. Distonia poate afecta întregul corp (distonie generalizată), câteva porțiuni adiacente ale acestuia, cum ar fi brațul și gâtul (distonie segmentară), sau poate fi limitată la o parte a corpului (distonie focală), ca în torticolisul spasmodic, crampa distonică a scriitorului, blefarospasm, distonia oromandibulară, distonia laringiană.

### Etiologie

Distonia poate fi produsă de o varietate de leziuni cerebrale sau iatrogen (distonia simptomatică). Varietele boli metabolice și alte afecțiuni ereditare sau sporadice care produc distonii (vezi tabelul 10.10), de obicei produc și alte semne și simptome neurologice – tulburări cognitive, convulsii, tulburări de motilitate oculară, ataxie, semne piramidale și neuropatii periferice. La circa 50% dintre copiii cu distonie se poate găsi o cauză (distonia simptomatică), dar la adulți cauza se găsește mult mai rar. La adulți, distonia rămâne de obicei cantonată la locul ei de origine, deci e o distonie focală, iar membrele inferioare rareori sunt afectate. La copii, simptomele se extind la membrele inferioare și adesea distonia inițial focală evoluează spre distonie segmentară sau generalizată. Când nu i se găsește o cauză, deci nu poate fi considerată simptomatică, distonia este caracterizată ca idiopatică sau primitivă. Deoarece tulburarea caracteristică în distonia

simptomatică este leziunea la nivelul nucleilor bazali, s-a presupus prin inferență că și distonia de torsiune idiopatică ar avea ca substrat tulburări funcționale încă neidentificate ale nucleilor bazali.

Distonia idiopatică este adesea ereditară (a se vedea mai jos), dar distoniile focale ca torticolisul spasmodic, crampa scriitorului, blefarospasmul, distonia oromandibulară apar de obicei sub formă sporadică, cu debut la vârstă medie. Totuși, aceste distonii focale pot fi considerate ca fragmente ale sindromului distoniei idiopatice de torsiune deoarece:

- 1) pot apărea în familiile cu distonie de torsiune, cu transmitere autosomal dominantă;
- 2) pot fi forma de debut la copil a distoniei musculare deformante.

## Distonia idiopatică

### Simptomatologie

Boala poate debuta în copilărie, când apare frecvent ca o afecțiune cu transmitere autosomal dominantă, sau în viața adultă, când de obicei antecedentele familiale lipsesc. Studiile de linkage efectuate în multe familii afectate au localizat gena anormală pe cromozomul 9. Evreii ashkenazi sunt în deosebi vulnerabili la aceasta boală. Debutul este, de obicei, la copil cu spasme distonice ale membrilor inferioare la mers, alții cu distonii ale brațelor trunchiului și gâtului. Copilul merge adesea pe vârfuri, cu piciorul în flexie plantară și inversie. Tipic, în acest stadiu distonia apare numai la mers și chiar numai la mersul înainte, nu și la mersul înapoi sau la alergare. Anomaliile distonice inițiale la nivelul membrilor superioare se manifestă la scris, degetele strângând excesiv creionul și brațul contorsionându-se, cu ridicarea cotului atunci când pacientul se străduiește să scrie lizibil. În acest stadiu celelalte activități manuale pot fi efectuate normal.

Când debutează în copilărie, boala este de obicei progresivă; spasmele se extind la întreg corpul, ducând la invalidare severă în circa 10 ani. Intellectul este conservat și nu se constată semne de tulburări senzitive sau piramidale. Vorbirea este și ea adesea respectată, astfel că pacienții pot desfășura o activitate intelectuală în ciuda handicapului fizic sever. La 1 din 20 de pacienți se produce o remisiune spontană, de obicei în primii 5 ani de boală. Nu există posibilitatea de a prezice care dintre pacienți vor avea remisiune, sau când va apărea aceasta. Cele mai multe remisiuni sunt tranzitorii, cu o durată de câteva săptămâni sau luni și numai ocazional ele pot fi permanente.

La adulți, boala se prezintă de obicei ca distonie focală (blefarospasm, distonie oromandibulară, disfonie spasmodică, torticolis, distonie axială, crampa scriitorului). Membrele inferioare, de obicei, nu sunt afectate iar progresia este lentă, distonia rămânând limitată la sediul originar. La unii adulți există o extindere a distoniei spre o distonie segmentară, cel mai frecvent o combinație de distonii craniale afectând ochii, gura, bărbia și alți mușchi bulbari; sau combinația torticolis – braț distonic, cu aspect de crampă distonică a scriitorului.

### Tratament

Tratamentul este dificil, adesea deprimant prin ineficiență. Orice pacient, copil sau adult tânăr, va primi un tratament de probă cu levodopa (Sinemet - Plus® până la 2 tablete de 3 ori pe zi timp de 3 luni), deoarece ar putea fi vorba de o "distonie – parkinsonism cu răspuns la levodopa" (a se vedea mai jos).



Medicamentele considerate ca utile de către majoritatea pacienților și folosite de aceștia pentru suprimarea spasmelor sunt benzodiazepinele, ca diazepamul, adesea în doze mari, 20 – 50 mg/zi și anticolinergicele, ca benzhexolul, de asemenea în doze mari. Pentru obținerea beneficiului terapeutic maxim pot fi necesare doze foarte mari de benzhexol (până la 120 mg/zi). Tratatamentul cu benzhexolul se începe în doze mici și apoi se crește foarte încet pentru a evita efecte adverse. Este util la 50% dintre copii și la circa 10% dintre adulți, aceștia din urmă fiind și mult mai vulnerabili la reacțiile adverse anticolinergice. Fenotiazinele și alte neuroleptice, ca haloperidolul, pot fi de asemenea utile la unii pacienți, ca și tetrabenazina, dar adesea prețul este apariția parkinsonismului medicamentos. Din păcate, distonia răspunde mult mai puțin decât coreea la neuroleptice, iar intervalul dintre efectele terapeutice și efectele secundare poate fi foarte mic. Baclofenul poate avea efect la unii pacienți. S-au încercat multe alte medicamente, dar niciunul nu a fost larg acceptat.

În stadiile avansate, boala poate deveni atât de invalidantă încât să necesite chirurgie stereotaxică. Talamotomia unilaterală poate suprima distonia membrilor contralaterale, cu un risc de hemiplegie de 1%. Din păcate, distonia severă este, de obicei, bilaterală și implică structurile axiale. În aceste cazuri este nevoie de talamotomie bilaterală, existând riscul unor tulburări severe de vorbire la 15% dintre pacienți, iar distonia cranială și a gâtului răspund mult mai slab la talamotomie decât distonia membrilor. Adesea, decizia în favoarea chirurgiei este dificilă, șansa unui beneficiu oarecare fiind de aproximativ 50%, iar riscul apariției tulburării de vorbire la un pacient cu inteligența conservată până atunci fiind considerabil.

### Distonia – parkinsonism cu răspuns la levodopa

Este o afecțiune rară, dar importantă, cu caracter familial, transmisă autosomal dominant și caracterizată prin apariția unor posturi distonice și spasme de torsiune tipice ale membrilor inferioare, la copil sau adolescent, având o marcată variație diurnă a severității simptomelor. Acești pacienți pot prezenta o distonie minoră la trezirea din somn, dar în timpul zilei distonia se accentuează progresiv, mai ales la efort, astfel că după amiaza sau seara simptomatologia va atinge apogeul. Odihna neînsoțită de somn nu ajută; numai somnul poate ameliora distonia. Mulți dintre acești pacienți au și trăsături parkinsoniene. Alte trăsături sunt dezechilibrul postural, cu căderi, și semne pseudopiramidale (reflexe osteotendinoase vii cu extensie plantară distonică). Acești pacienți primesc în mod eronat diagnostice ca "parapareză spastică", paralizie cerebrală cu diplegie, paralizie cerebrală atetozică sau sindrom ataxic.

Cealaltă trăsătură caracteristică a acestui sindrom este răspunsul dramatic la tratamentul cu levodopa, care poate îndepărta complet toate semnele bolii. Sunt suficiente doze mici și răspunsul terapeutic rămâne stabil mult timp (zeci de ani).

### Torticolisul spasmodic

#### Simptomatologie

Torticolisul spasmodic poate fi simptomul de debut al unei distonii la copii, dar torticolisul spasmodic izolat apare de obicei la vârstă medie sau avansată. Acest efect îl poate avea și encefalita letargică, dar în cele mai multe cazuri nu se poate evidenția o cauză. Atribuirea bolii unei isterii sau depresii este infirmată de un examen psihiatric atent. Debutul este de obicei insidios, de regulă

însoțit de durere, uneori părând a fi precipitat de traumatism. Spasmele distonice afectează sternocleidomastoidianul, splenius capitis și alți mușchi ai gâtului, ducând la rotația capului de o parte sau alta (torticolis) (fig. 10.10), sau alteori la extensie (retrocolis) sau flexie (antecolis). Spasmul poate fi repetitiv, torticolisul având un aspect tremurat, sau susținut, cu menținerea posturii patologice. Trunchiul prezintă de obicei o lordoză compensatorie.

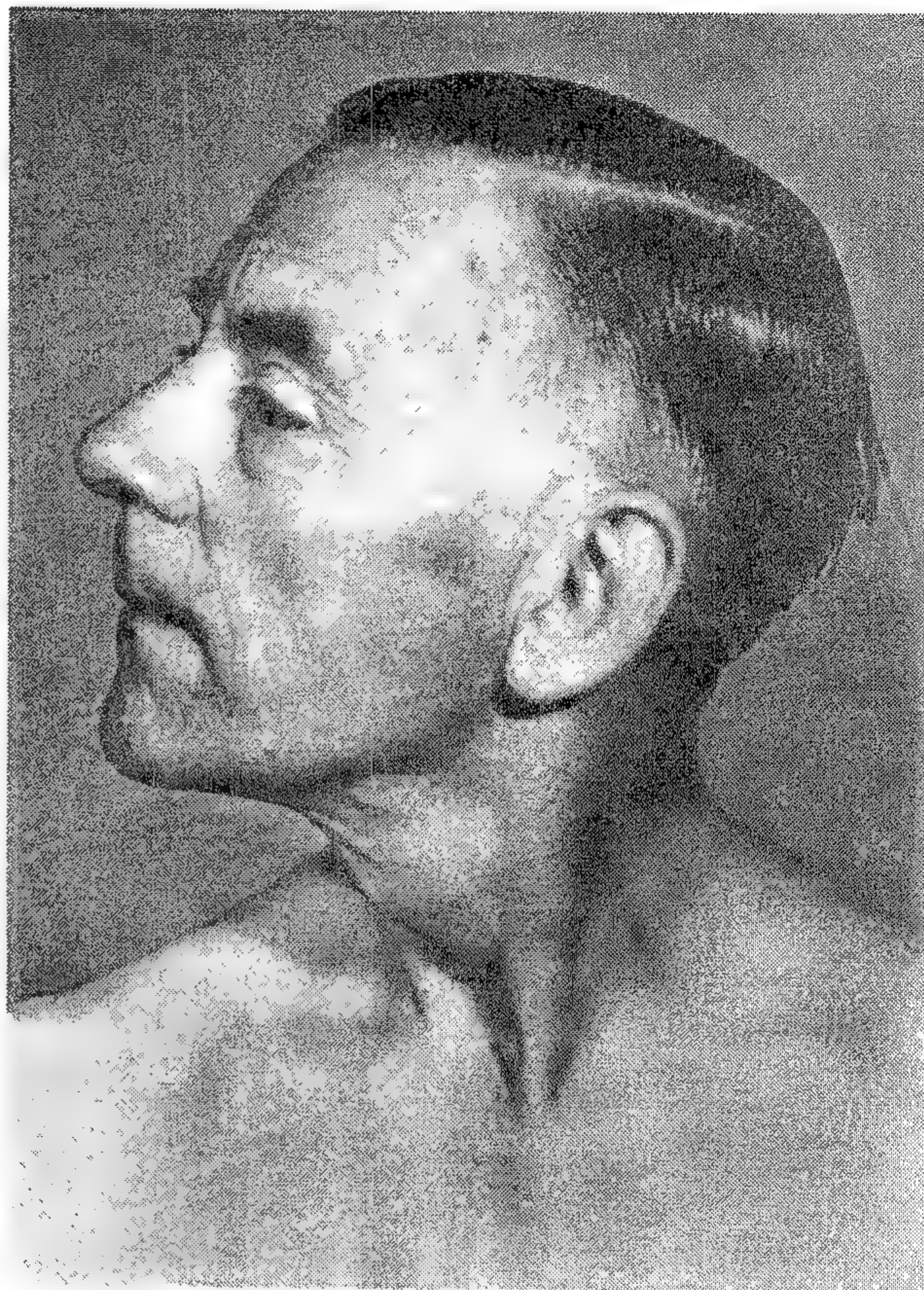


Fig. 10.10. Torticolis spasmodic la un bărbat de 57 de ani. Hipertrofia sternocleidomastoidianului este evidentă.

Boala durează, de obicei, toată viața, dar uneori (la aproximativ 1 din 5 cazuri) apar remisiuni cu durată în jur de 1 an. Majoritatea pacienților sunt normali în rest; unii dintre ei pot prezenta un tremor similar tremorului esențial benign, iar o mică parte dintre pacienți vor dezvolta distonie și la alte niveluri, de obicei sub forma distoniei brațului, realizând un tablou de distonie segmentară. Ca în toate tipurile de distonie, frecvența și intensitatea spasmelor musculare variază considerabil, fiind mult accentuate de stresul mental și emoțional. O trăsătură caracteristică este "gestul antagonist", descoperit de pacient a fi în stare să controleze deviația capului. O atingere a mentonului cu degetul poate fi suficientă, iar alteori este vorba de gesturi mai complexe și mai bizare.

Distonia izolată a trunchiului (distonia axială) este o altă variantă. În această boală apar spasme ale musculaturii abdominale și paravertebrale, ce produc flexia sau extensia trunchiului, cu lordoză excesivă sau scolioză.



## Tratament

Torticolisul spasmodic, ca și alte tipuri de distonii focale ale adultului, nu beneficiază de obicei de tratament medicamentos. Totuși, benzodiazepinele, ca diazepamul, sau anticolinergicele, ca benzhexolul, pot fi de folos. Levodopa și alți agoniști ai dopaminei au fost considerate ca eficiente în câteva cazuri. Și fenotiazinele și alte neuroleptice, ca haloperidolul, pot aduce o ameliorare, dar reacțiile adverse sunt frecvente și complicațiile tratamentului prelungit, ca diskinezia tardivă (vezi mai jos), sunt importante. De asemenea, tetrabenazina se poate dovedi utilă, dar dă frecvent depresie.

Talamotomia stereotaxică era folosită mai demult, dar cu rezultate nesigure și intervențiile bilaterale produceau adesea tulburări de vorbire, astfel că, acum, această metodă este abandonată. O metodă chirurgicală alternativă este secționarea inervației responsabile de spasmele musculare la nivel periferic. Secționarea locală a nervului XI la nivel cervical s-a dovedit inadecvată. Este nevoie de o denervare mai radicală, sub forma secționării primelor trei sau patru rădăcini motorii cervicale, bilateral, cu secționarea intratecală a perechii a XI-a. Aceasta reduce torticolisul, dar prețul este inițial un gât "balant", iar ulterior o spondiloză dureroasă, severă, invalidantă. Recent, această operație a fost modificată, practicându-se secționarea unor ramuri ale rădăcinilor cervicale superioare, fără a fi nevoie de laminectomie.

Tratamentul de elecție disponibil în prezent este injectarea toxinei botulinice tip A în mușchii cei mai afectați. Toxina botulinică împiedică eliberarea acetilcolinei și realizează denervarea funcțională, cu un grad de paralizie musculară locală. Remisiunea acestei paralizii se produce în 2 – 4 luni printr-un proces de înmugurire axonală. Toxina botulinică este injectată în sternocleidomastoidian și splenius capitis pentru corectarea torticolisului. Injecțiile trebuie repetate de 3 – 4 ori pe an.

## Crampa distonică a scriitorului

### Simptomatologie

O tulburare specifică de inabilitate a scrisului (sau pentru cântatul la pian, bătutul la mașină sau manevrarea oricărui instrument manual) se poate datora mai multor cauze, incluzând cauze articulare, sindromul de canal carpian, mâna spastică sau ataxică, boala Parkinson sau tremorul esențial benign. Totuși, la unii pacienți nu se constată nici un deficit neurologic obiectiv, cu excepția posturii anormale a mâinii și a brațului la scris. În mod tipic, creionul este apucat cu mare forță și împins în hârtie (fig. 10.11). La unii pacienți și brațul adoptă o postură distonică tipică, și la aceștia sunt afectate și alte acte motorii manuale, ca folosirea cuțitului sau a șurubelniței. Crampa distonică a scriitorului poate fi simptomul inițial al distoniei de torsiune generalizate, dar la adulți ea rămâne de obicei un simptom izolat. La unii pacienți este afectat numai scrisul, nu și alte activități manuale (crampa simplă a scriitorului). Totuși, câțiva dintre ei dezvoltă ulterior crampa distonică a scriitorului și chiar distonii cu altă localizare, astfel că și crampa simplă poate fi simptomul inițial al unei distonii de torsiune.

Aceleași considerații sunt valabile și pentru alte crampe ocupaționale ca, de pildă, a pianistului, a toboșarului, a violonistului, a dactilografei, crampa operatorului în cod Morse (a telegrafistului), ca și alte variate tulburări asociate unor activități manuale repetitive. Un punct de vedere ar fi că aceste crampe ocupaționale sunt tulburări psihologice sau reacții

nevrotice la o situație profesională nesatisfăcătoare. Totuși, este remarcabil cât de mulți pacienți învață, deși cu mare greutate, să scrie cu cealaltă mână sau să folosească alte mijloace în activitățile lor, astfel încât să-și poată continua munca, și cât de mulți dintre ei nu prezintă semnele unei afecțiuni psihiatrice. Similitudinea acestor tulburări cu distonia de acțiune ce caracterizează distonia de torsiune generalizată, ca și apariția lor frecventă în această boală, indică o origine neprecizată, dar foarte probabil o afecțiune a sistemului motor.

## Tratament

Crampa scriitorului și alte afecțiuni similare sunt de obicei tulburări permanente care nu răspund satisfăcător la tratamente psihiatrice, comportamentale sau medicamentoase. Într-o eră în care majoritatea oamenilor își câștigau existența ținând un creion în mână, acestor pacienți li se recomanda repaus și aparent tulburările se remiteau. Astăzi, asemenea recomandări sunt inutile. Indicația de a scrie cu mâna cealaltă poate acoperi nevoile zilnice, de exemplu semnarea corespondenței; dar circa 1 din 20 de pacienți dezvoltă o tulburare similară și la mâna nedominantă. Medicamentele au rareori efect, deoarece reacțiile adverse sunt mai supărătoare adesea decât tulburarea inițială. Pot fi încercate trihexifenidilul și diazepamul, dar alte droguri sunt rareori indicate. Sfatul de a folosi diverse instrumente de scris și de a se adapta la tulburările apărute este adesea cel mai bun. Injectarea toxinei botulinice în brațul afectat îi poate ajuta pe unii pacienți.

## Blefarospasmul și distonia oromandibulară (distonia cranială)

### Simptomatologie

Blefarospasmul se referă la spasme recurente de închidere a ochilor. Apare o contracție forțată a orbicularului ocular cu durată de câteva secunde sau minute, adesea repetitivă, uneori atât de frecventă încât pacientul prezintă "orbire funcțională" (fig. 10.12). Închiderea spasmodică a ochilor apare la citit, la privitul la televizor sau la lumină puternică; ea se reduce sau dispare când pacientul este avizat sau se concentrează. Distonia oromandibulară se referă la spasme recurente ale contracției musculaturii gurii, limbii, mandibulei, laringelui și faringelui, ducând la spasme de protruzie sau retracție a buzelor, închidere sau deschidere a buzelor (fig. 10.13) și la dificultăți în articularea cuvintelor și la înghițit. Acești pacienți își pot mușca buzele sau limba, sau chiar își pot disloca mandibula. Vorbirea poate îmbrăca un caracter forțat, tensionat caracteristic, iar masticția și deglutiția pot fi alterate.

Aceste două afecțiuni sunt strâns legate, căci pacientul cu blefarospasm poate evolua spre distonie oromandibulară și vice-versa. Ambele tulburări pot fi induse medicamentos, dar ele pot apărea și ca tulburări izolate, la vârsta avansată și fără o cauză evidentă. Alte fenomene distonice se asociază rar, dar la câțiva dintre pacienți pot apărea torticolis, disfonie spasmodică (a se vedea mai jos), crampa distonică a scriitorului sau spasme ale diafragmului sau ale mușchilor trunchiului. Tulburările psihiatrice sunt neobișnuite la debut, dar într-o astfel de tulburare permanentă, depresia reactivă, datorită handicapului fizic și disconfortului social, este frecventă.



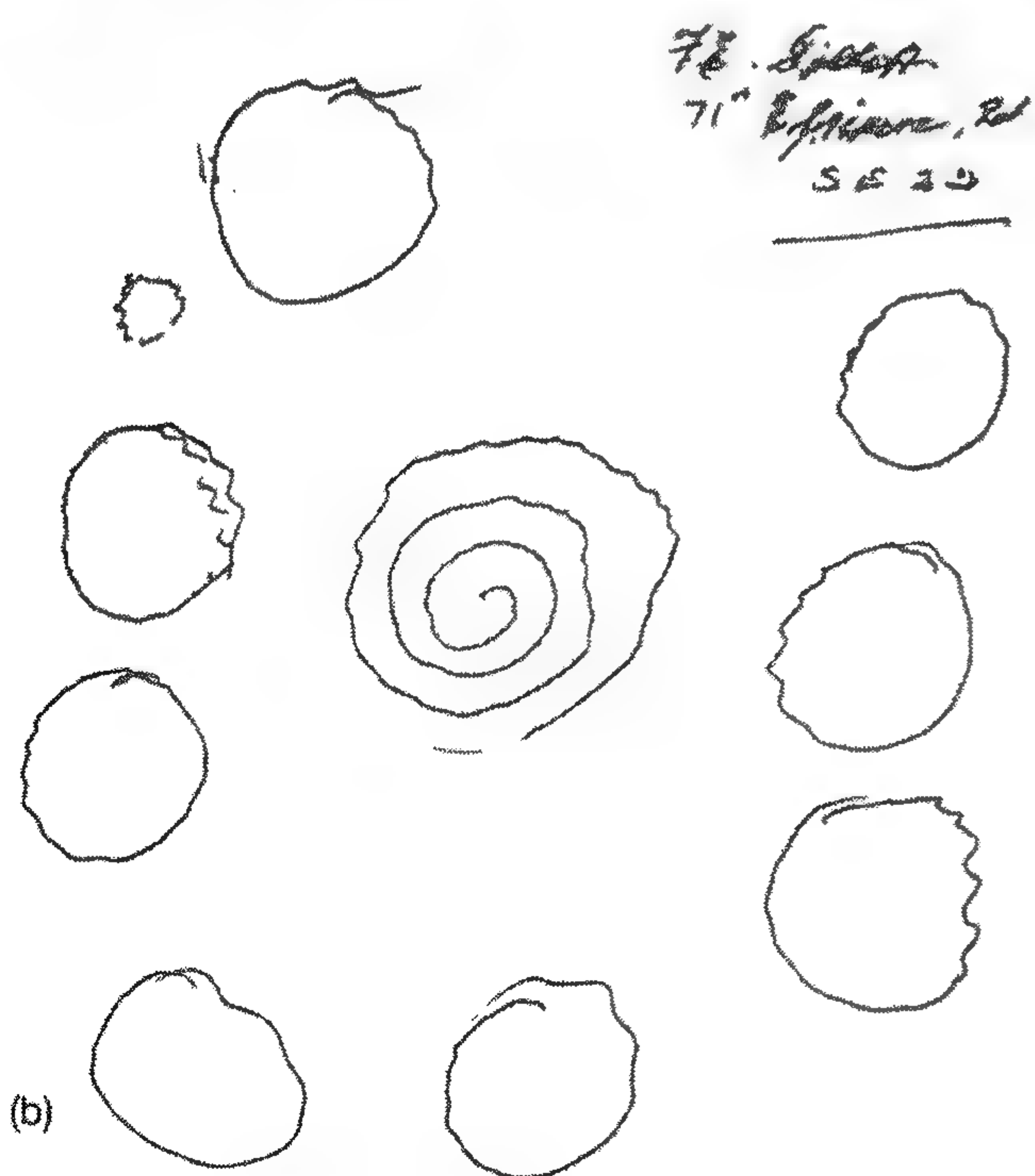


Fig. 10.11. Crampa distonică a scriitorului la un bărbat de 52 de ani: cotul drept este ridicat, degetele țin creionul foarte strâns (a), astfel încât scrisul și desenatul spiralei devin aproape imposibile.

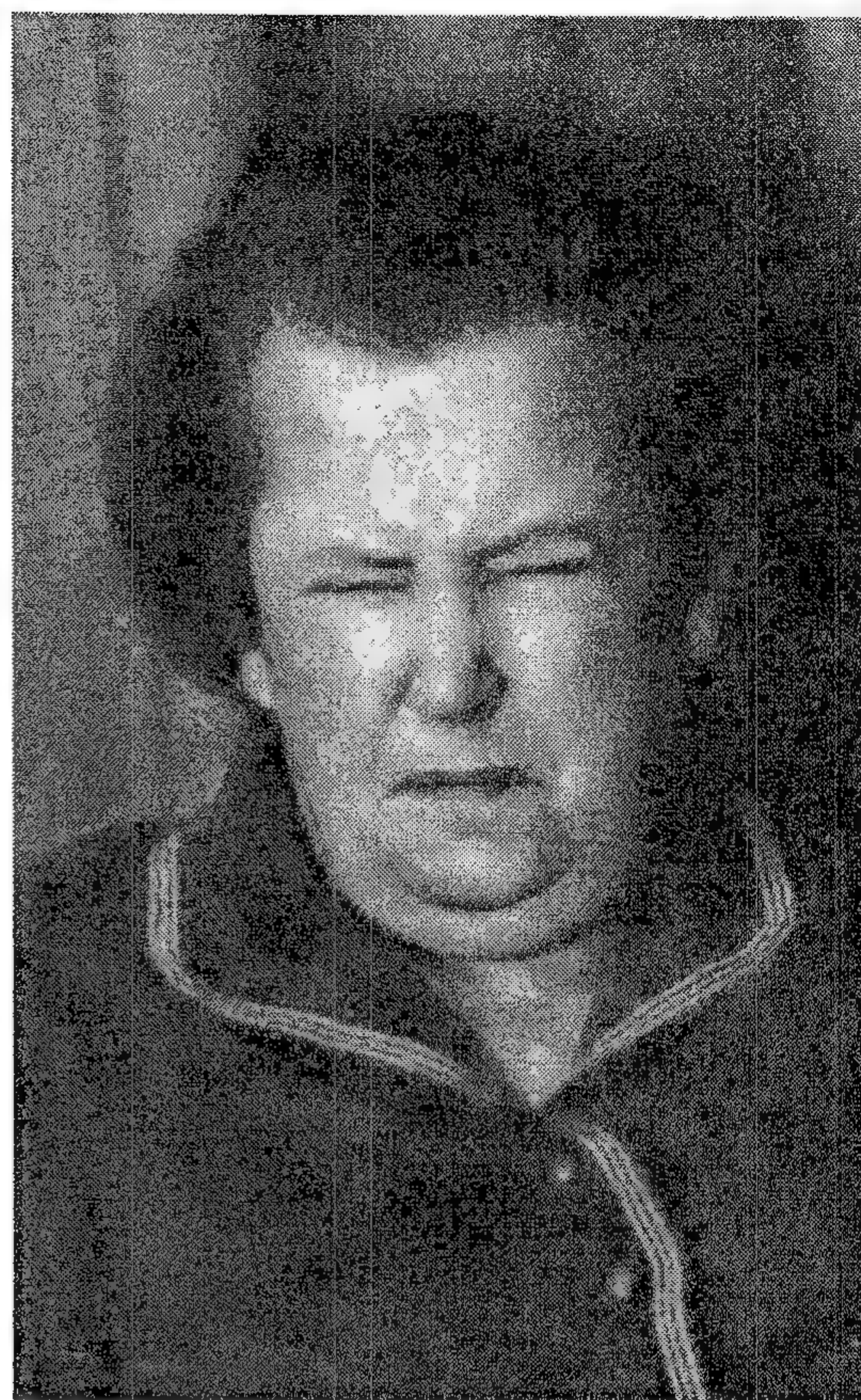


Fig. 10.12. Blefarospasm la o femeie de 57 de ani. Și mandibula se închide forțat, cu mușcarea gingiilor; se observă, de asemenea, spasme ale orbicularului gurii, nu numai ale orbicularului ochilor.

### Tratament

Din păcate, atât blefarospasmul cât și distonia oromandibulară sunt cunoscute ca foarte greu controlabile medicamentos. Tulburările pot fi ameliorate de agenți de tip benzhexol, iar o benzodiazepină, ca diazepamul, este utilă pentru contracararea anxietății. După unii, neurolepticele ca fenotiazinele sau haloperidolul, ar avea o valoare terapeutică; în alte cazuri se obțin ameliorări la tetrabenazină sau baclofen. De cele mai multe ori, aceste droguri produc parkinsonism medicamentos și depresie, foarte supărătoare și invalidantă, împiedicând continuarea tratamentului. Dacă există o tulburare depresivă asociată, aceasta necesită tratament corespunzător.

Pentru cei cu distonie oromandibulară nu există tratament chirurgical. Acesta poate fi util la pacienții cu blefarospasm. Tratamentul chirurgical eficient constă în izolarea și secționarea ramurilor pentru orbicularis oculi ale facialului, realizând astfel paralizia ocluziei palpebrale. Operația trebuie să se facă bilateral, pentru a păstra simetria feței, și trebuie secționate și ramurile pentru buza superioară pentru a preveni reinervația și recurența. Aceste metode drastice previn blefarospasmul fără a realiza paralizia pleoapelor, dar fața rămâne inexpressivă. Ele se justifică numai la pacienții care prezintă blefarospasm accentuat cu "orbire funcțională".

Cel mai bun tratament este injectarea de toxină botulinică în orbicularis oculi. Blefarospasmul dispare la 70 – 80% din cazuri timp de circa 3 luni, pacientul recăpătându-și motilitatea palpetriale normală. Injectările pot fi repetate la nevoie. Injectarea de toxină botulinică poate controla și unele spasme ale mandibulei.





Fig. 10.13. Distonie oromandibulară la o femeie de 42 de ani. Spasm cu deschidere forțată a gurii și protruția limbii.

Disfonia spasmodică

Spasmele distonice ale musculaturii corzilor vocale conduc la disfonia spasmodică, cu dificultăți manifestate la vorbit și cântat, uneori atât de intense încât pacientul nu mai poate comunica. Tipul cel mai frecvent afectează mușchii adductori, ducând la o vorbire strangulată, cu întreruperi și ezitări. Mai puțin frecventă este disfonia abductorilor, care duce la o voce șoptită, cu volum redus. Diagnosticul se pune prin vizualizarea directă noninvazivă a corzilor vocale în timpul vorbirii. Disfonia spasmodică poate apărea în asociere cu distonia cranială sau generalizată, sau ca o o distonie focală izolată a adultului. Vorbirea poate fi restabilită prin injectarea toxinei botulinice în musculatura vocală hiperactivă, identificată prin electromiografie.

Distonia paroxistică

Distoniile focale încep adesea cu apariția unei posturi sau a unui spasm distonic în timpul unei acțiuni motorii (distonie de acțiune), dar există și forme rare de boli, de obicei familiale, cu apariția dramatică a distoniei în atacuri intermitente, pacientul fiind asimptomatic între aceste atacuri.

Coreoatetoza paroxistică kinesigenică

Este o boală rară, transmisă autosomal dominant la peste 70% din cazuri, cu debut în copilărie sau adolescență, prin scurte atacuri de mișcări involuntare anormale provocate de mișcările bruște. În mod caracteristic, pacientul observă că la ridicarea bruscă de pe scaun, la plecatul brusc din loc sau la orice gesticulară bruscă pot apărea posturi distonice, spasme de torsiune sau mișcări hemibalice. Unii pacienți suferă căderi, dar fără pierderea conștienței. Atacurile durează mai puțin de 5 minute, de obicei în jur de 1 minut, dar pot fi frecvente, uneori până la 100 pe zi. Acești pacienți nu au alte anomalii neurologice și sunt normali între atacuri. Crizele epileptice de obicei nu se asociază și EEG este normală, dar atacurile pot fi controlate cu anticonvulsivante.

Coreoatetoza distonică paroxistică

Este o altă afecțiune rară, transmisă autosomal dominant, debutând în copilărie sau adolescență cu atacuri spontane de posturi distonice și spasme de torsiune, fără pierderea conștienței, cu durata cuprinsă între 5 minute și 4 ore. Aceste atacuri sunt de obicei rare. Nu s-a evidențiat nici un factor precipitant imediat, dar alcoolul și oboseala tind să crească frecvența episoadelor. Între atacuri acești pacienți sunt normali, iar EEG este, de asemenea, normală. În general, anticonvulsivantele nu au valoare terapeutică, dar clonazepamul poate scădea frecvența atacurilor.

Tabelul 10.12. Afecțiuni extrapiramidale induse medicamentos

Tulburarea	Medicament responsabil	Grupul de vârstă susceptibil	Incidență	Debut după inițierea tratamentului	Efectul înlăturării drogului	Tratament
Tremor	Bronhodilatatoare Triciclice Carbonat de litiu Cofeină	Oricare	Dependentă de doză; în jur de 35%	Rapid	Dispare	Înlăturarea drogului
Parkinsonism	Rezerpină Tetrabenazină Neuroleptice	Oricare, dar crește cu vârsta	Dependentă de doză; în jur de 50%	Treptat, în primele luni	Dispare încet (posibil într-un an)	Anticolinergice
Distonie acută	Neuroleptice Diazoxid	Copii, adulți tineri	2-5%	Acut, în câteva ore sau zile	Dispare	Anticolinergice Diazepam
Akatisie	Neuroleptice	Oricare	Aproximativ 30%	Gradat, în primele luni	Dispare	Anticolinergice
Diskinezia tardivă	Neuroleptice	Crește cu vârsta	20-40%	Tardiv, dar progresiv	Se poate agrava; persistă la 40%	Întreruperea drogului Tetrabenazină



## Tulburări extrapiramidale induse medicamentos

Folosirea largă a neurolepticelor antipsihotice (incluzând fenotiazine, butirofenone, thioxantine, dibutilpiperidine) a dus frecvent la tulburări extrapiramidale iatrogene. Aceste droguri, care blochează receptorii dopaminergici din ganglionii bazali și de la alte niveluri, sunt folosite pe scară largă pentru controlul tulburărilor psihotice acute de comportament, indiferent de cauză, și pentru prevenirea recidivelor în schizofrenie. Ele pot fi utilizate și ca antiemetice, alături de droguri similare ca metoclopramidă, și ca antivertiginoase. Complicațiile neurologice majore ale acestor terapii medicamentoase sunt rezumate în tabelul 10.12.

Despre tremorul sau parkinsonismul medicamentos s-a discutat deja. Dacă neurolepticul este absolut necesar și nu poate fi întrerupt, ca în unele afecțiuni psihiatrice, se poate asocia un anticolinergic pentru a contracara parkinsonismul iatrogen. Nu se vor administra automat anticolinergice oricărui pacient sub tratament neuroleptic.

Akatisia este o senzație irezistibilă și neplăcută de neliniște motorie, însoțită de imposibilitatea de a sta liniștit (așezat sau în picioare), tulburări ce pot fi în mod greșit atribuite unei recurențe de comportament psihotic. Acești pacienți nu numai că se plâng de neliniște motorie, dar chiar prezintă mișcări stereotipe, akatisii repetitive, în special la membrele inferioare. Akatisia se remite la întreruperea neurolepticului sau la reducerea suficientă a dozelor. De obicei, akatisia nu răspunde la anticolinergice, dar poate fi diminuată de benzodiazepine sau propranolol.

Reacțiile distonice acute constau în crize oculogire, trismus, retracția gâtului sau torticolis și pot fi luate drept tetanos sau meningită. Deși rare, reacțiile distonice acute pun probleme de diagnostic în serviciile de urgență. Cei neavizați pot considera aceste posturi sau mișcări bizare drept comportament isteric. Distonia acută dispare rapid la injectarea intravenoasă a unui anticolinergic sau a unei benzodiazepine.

Diskineziile cronice tardive sunt cele mai serioase complicații, căci ele pot persista chiar după înlăturarea drogului. Circa 20 % dintre pacienții aflați în tratament cronic cu neuroleptice prezintă diskinezii tardive. Sindromul caracteristic este cel al unor grimase orofaciale cu plescăitul buzelor și protruzia limbii (diskinezie orolinguală), însoțite de balans al trunchiului și coree distală a mâinilor și picioarelor. La pacienții mai tineri, tabloul poate fi dominat de distonii axiale și craniale (distonie tardivă). Diskineziile tardive apar de obicei după mai mult de 6 luni de tratament neuroleptic, incidența lor fiind proporțională cu gradul de expunere la neuroleptice și cu vârsta pacientului. Diskineziile tardive se agravează adesea în primele săptămâni după întreruperea administrării drogului cauzal, sau chiar pot apărea pentru prima dată în acest moment. După întreruperea drogului, diskineziile tardive dispar la 60% sau la mai mulți dintre pacienți în următorii trei ani, dar în restul cazurilor ele continuă să se manifeste la fel ca înainte. Diskineziile tardive sunt greu de tratat. Indicația de administrare a neurolepticului trebuie reevaluată în aceste cazuri, și dacă este posibil se va întrerupe acest medicament. Totuși, mulți pacienți psihiatrici, în special schizofrenicii cronici, au indicație de terapie neuroleptică de lungă durată pentru a preveni recăderile bolii. Neurolepticele au toate aceași tendință la producerea acestor efecte adverse, cu o singură excepție: clozapina (a se vedea mai jos). Totuși, unii specialiști recomandă trecerea pe sulpirid sau tioridazin atunci când este absolut necesară continuarea tratamentului neuroleptic.

Anticolinergicele tind să agraveze diskineziile orolinguale, dar pot ameliora distonia tardivă. Baclofenul poate fi util în unele cazuri. Drog recent introdus, clozapina este un neuroleptic eficient și are mult mai puțin tendința de a produce reacții adverse extrapiramidale. Din păcate, a produs în unele cazuri depresie medulară, astfel că nu se poate administra decât sub supraveghere hematologică și psihiatrică riguroasă.

S-a remarcat că multe alte droguri pot produce diskinezie tardivă (vezi tabelele 10.6–10.10) și s-a pomenit deja despre levodopa, care poate da orice formă de diskinezie la parkinsonienii tratați. Probabil că în majoritatea cazurilor aceste diskinezii iatrogene se datorează efectelor asupra mecanismelor dopaminergice din nucleii bazali, ducând la hiperactivitate dopaminergică, contrastând cu sindromul rigido-akinetic realizat prin depleția sau blocada dopaminergică.

## Bibliografie

### Generală

- Jankovic, J. (ed.) (1984). *Movement disorders*. În: *Neurologic clinics*, vol. 2. pp. 415-634. W.B. Saunders, Philadelphia.
- Marsden, C.D. and Fahn, S. (ed.) (1982) *Movement Disorders*. Butterworth, London.
- Marsden, C.D. and Fahn, S. (1987). *Movement Disorders II*, Butterworth, London.
- Marsden, C.D. and Fahn, S. (1994). *Movement Disorders III*, Butterworth, London.
- Vinken, P.J. and Bruyn, G.W. (ed.) (1968). *Diseases of the basal ganglia*. În: *Handbook of clinical neurology*. Vol. 6. pp. 1-878. North-Holland, Amsterdam.
- Vinken, P.J. and Bruyn, G.W., and Klawans, H.L. (ed.) (1986). *Extrapyrimal disorders*. În: *Handbook of clinical neurology*. Vol. 49. North-Holland, Amsterdam.
- Weiner, W.J. and Lang, A.E. (1989). *Movement disorders. A comprehensive survey*. Futura, New York.

### Boala Parkinson și alte sindroame rigido-akinetice

- Bannister, R. and Mathias, C.J. (1992). *Autonomic failure*. Oxford University Press.
- Hoehn, M.M. and Yahr, M.D. (1967). *Parkinsonism: onset, progression, and mortality*. În: *Neurology* 17, 427.
- Jenner, P., Schapira, A.H.V., and Marsden, C.D. (1992). *New insights into the cause of Parkinson's disease*. În: *Neurology* 42, 2241-50.
- Lindvall, O., et al. (1990). *Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease*. În: *Science* 247, 574-7.
- Maher, E.R. and Lees, A.J. (1986). *The clinical features and natural history of Steele-Richardson-Olszewski (progressive supranuclear palsy)*. În: *Neurology* 36, 1005.
- Marsden, C.D. and Parkes, J.D. (1976). *"On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy*. În: *Lancet*, i, 292.
- Marsden, C.D. and Parkes, J.D. (1977). *Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease*. În: *Lancet* ii, 345.
- Pearce, J.M.S. (1992). *Parkinson's disease and its management*. Oxford University Press.
- Quinn, N. (1993). *Multiple system atrophy*. În: *Movement disorders III* (ed. C.D. Marsden and S. Fahn). pp. 262-281. Butterworths, London.
- Riley, D.E., et al. (1990). *Cortical-basal ganglionic degeneration*. În: *Neurology* 40, 1203.
- Rinne, U.K. (1986). *Dopamine agonists as primary treatment in Parkinson's disease*. În: *Advances in Neurology* 45, 519-23.



- Scheinberg, I.H. and Sternleib, I. (1982). *Wilson's disease*. W.B. Saunders, Philadelphia.
- Shaw, K.M., Lees, A.J. and Stern, G.M. (1980). *The impact of treatment with Levodopa on Parkinson's disease*. In: *Quarterly Journal of Medicine*, New Series 59, (195), 283-93.
- Shoulson, I. (1989). *Deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of Parkinsonism*. In: *New England Journal of Medicine* 321, 1364-71.
- Stern, G. (ed.) (1990). *Parkinson's disease*. Chapman and Hall, London.
- Tanner, C.M. and Langston, J.W. (1990). *Do environmental toxins cause Parkinson's disease? A critical review*. In: *Neurology* 40, (Suppl.3), 17-30.

## Tremor

- Elble, R.J. (1986). *Physiological and essential tremor*. In: *Neurology* 36, 225-31.
- Findley, L.J. and Capildeo, R. (1984). *Movement disorders. Tremor*. Macmillan, London.
- Larsen, T.A. and Calne, D.B. (1983). *Essential tremor*. In: *Clinical Neuropharmacology* 6, 185.
- Lou, J.S. and Jankovic, J. (1991). *Essential tremor: Clinical correlates in 350 patients*. In: *Neurology* 41, 234.

## Coreea

- Barbeau, A., Chase, T.N., and Paulsen, G.W. (ed.) (1972). *Huntington's chorea, 1872-1972*. In: *Advances in Neurology* 1, 1-801.
- Chase, T.N., Wexler, N.S. and Barbeau, A. (ed.) (1979). *Huntington's disease*. In: *Advances in Neurology* 23, 1-801.
- Hardie, R.J., et al. (1991). *Neuroacanthocytosis. A clinical, haematological and pathological study of 19 cases*. In: *Brain* 114, 13-49.
- Hayden, M.R. (1991). *Huntington's chorea*. Springer-Verlag, Berlin.
- Klawans, H.L., et al. (1976). *Treatment and prognosis of hemiballismus*. In: *New England Journal of Medicine* 295, 1348-50.

- Martin, J.B. and Gusella, J.F. (1986). *Huntington's disease. Pathogenesis and management*. In: *New England Journal of Medicine* 315, 1267-76.
- Meissen, G.J. et al. (1988). *Predictive testing for Huntington's disease with use of linked DNA marker*. In: *New England Journal of Medicine* 318, 535-42.
- Nausieda, P.A., Grossman, B.J., Koller, W.C., Weiner, W.J., and Klawans, H.L. (1980). *Sydenham's chorea: an update*. In: *Neurology* 30, 331-4.

## Mioclonii și ticuri

- Brown, P., Thomson, P.D., Rothwell, J.C., Britton, T.C., Day, B.L., and Marsden, C.D. (1991). *The hyperekplexias and their relationship to the normal startle reflex*. In: *Brain* 114, 1903-28.
- Fahn, S., Marsden, C.D., and Van Woert, M. (1986). *Myoclonus*. In: *Advances in Neurology* 43, 1-709.
- Jankovic, J. and Fahn, S. (1986). *The phenomenology of tics*. In: *Movement disorders I*, 17-26.
- Lees, A.J. (1987). *Tics*. Churchill Livingstone, London.
- Robertson, M.M. (1989). *The Gilles de la Tourette syndrome: the current status*. In: *British Journal of Psychiatry* 154, 147-69.
- Shapiro, A.K., Shapiro, E.S., Bruun, R.D., and Sweet, R.D. (1978). *Gilles de la Tourette syndrome*. Raven Press, New York.

## Distonii

- Eldridge, R. and Fahn, S. (ed.) (1976). *Dystonia*. In: *Advances in Neurology* 14, 1-474.
- Fahn, S., Marsden, C.D., and Calne, D.B. (1986). *Dystonia 2*. In: *Advances in Neurology* 50, 1-691.
- Marsden, C.D. and Quinn, N.P. (1990). *The dystonias*. In: *British Medical Journal* 300, 139-44.



# 11. Durerea de cap

J.M.S. PEARCE

(Traducerea: Virgil Apostol)

Pentru a înțelege durerea de cap trebuie cunoscute mecanismele apariției ei și cauzele care deteriorează echilibrul normal, fiziologic. Abordarea clinică se bazează pe analiza detaliată a simptomelor și pe o examinare neurologică obiectivă completă. Investigațiile speciale se fac numai unui număr restrâns de pacienți și anume: celor care au simptome și semne sugestive pentru o patologie organică, celor cu semne clinice semnificative (de exemplu, edem papilar pentru hipertensiunea intracraniană sau o arteră temporală dilatată și congestivă pentru arterita temporală), celor care nu răspund la tratamentul medical convențional și celor cu progresia în timp a semnelor fizice.

Durerea de cap poate fi acută (sugestivă pentru iritația meningeală sau – mai rar – pentru hipertensiunea intracraniană), recurentă (ca în migrene) sau cronică (ca în cefaleea tensională).

Tabelul 11.1 ilustrează comparativ cele mai frecvente cauze ale durerilor de cap cronice sau recurente pe grupe de vârstă.

**Tabelul 11.1. Durerea de cap recurentă și cronică la grupe de vârstă diferite**

Copii (3 – 16 ani)	Adulți (17 – 65 ani)	Vârstnici (peste 65 ani)
Migrena Psihogenă (oboseală) Posttraumatică Tumorală (rară, cu excepția tumorilor de fosă posterioară)	Cefaleea tensională Migrena  Cefaleea în ciorchine Tumorală /hematom subdural Cervicogenică Boala Paget Glaucomul	Cervicogenică Arterite craniene  Cefaleea tensională persistentă Migrena persistentă Cefaleea „în ciorchine” (rară) Tumorală/ hematom subdural Boala Paget Glaucomul Cefaleea de somn

## Mecanisme

Mare parte din arahnoidă, endimul ventricular și parenchimul cerebral sunt insensibile la durere. Tracțiunea sau presiunea directă exercitată asupra nervilor cranieni având în componență fibre aferente somatice vor determina apariția durerii. Structurile sensibile la durere includ dura, arterele, sinusurile venoase, timpanele, sinusurile paranazale, ochii și coloana vertebrală cervicală. Principalii factori precipitanți ai durerii sunt distensiunea, tracțiunea și modificările inflamatorii ale vaselor sanguine și ale durei. Inervația senzitivă a acestor structuri este asigurată de nervul trigemen și de cei trei nervi spinali cervicali superiori. Deplasarea acestor structuri de către procese tumorale, abcese sau hematoame, precum și scăderea presiunii LCR, de exemplu după puncții lombare, pot produce durerea; o durere pulsatilă este obișnuită în multe leziuni intracraniene, ea fiind mediată de fibre aferente care ajung la talamus și la cortex prin conexiunile corespunzătoare. Migrena este cea mai comună durere vasculară.

Dacă leziunile generatoare de durere se află în fosa cerebrală anterioară sau mijlocie, durerea referită prin ramurile trigemenului este resimțită în ochiul și regiunea frontală ipsilaterală; dacă același tip de leziune se află în fosa posterioară sau la nivelul coloanei cervicale superioare, durerea referită prin intermediul

primilor trei nervi spinali cervicali este resimțită în regiunea occipitală și în ceafă. Tumorile supra- și infratentoriale pot determina apariția unei dureri frontale prin hidrocefalia obstructivă secundară, care destinde ventriculii laterali cu deplasarea vaselor adiacente pereților acestora. Hernierea amigdalelor cerebeloase produce o durere referită în ceafă.

Puține dureri de cap nu produc stări anxioase care pot amplifica expresia clinică primară.

## Durerea referită și cefaleea prin contracție musculară

Structurile orbitei, sinusurile paranazale și dinții determină apariția unor dureri referite via ramuri ale nervului trigemen în frunte și regiunile temporale. Exemplele tipice sunt sinuzitele și durerile dentare, dar același tip de dureri frontotemporale poate fi determinat de glaucom, celule orbitale și tromboze de sinus cavernos. Durerile sunt exacerbate de contracția secundară involuntară a mușchilor faciali și ai scalpului, provocatoare de “cefalee tensională”, care este generalizată și care poate masca sursa primară a durerii.

Cefaleea tensională primară este psihogenă, mecanismele ei nefiind în întregime înțelese. Întinderea terminațiilor nervoase sensibile la durere din mușchi și compresia și tracțiunea vaselor scalpului sunt cauze principale pentru acest tip de durere de cap temporar ameliorată de infiltrații anestezice locale aplicate pe ramuri ale trigemenului sau pe nervii cervicali superiori, ameliorare care atestă căile durerilor referite în această situație patologică.

## Nevralgiile craniene

Nevralgiile „idiopatice” de nerv trigemen și de nerv glosfaringian se consideră a fi expresia unor leziuni iritative ale acestora, produse prin compresii microvasculare date de tortuozități ale vaselor fosei posterioare, care produc dureri cu localizare anatomică strictă (vezi subcap. 3.6). Calitatea durerii este similară când nevralgiile sunt secundare sclerozei multiple sau compresionilor extrinseci.

Nevralgia postherpetică este un exemplu clasic de durere secundară unui proces lezional iritativ de natură inflamatorie; evoluția sa prelungită se pare că este datorată unei „componente centrale” legată de facilitarea unor circuite ale durerii din formația reticulată către talamus.

În afara acestor nevralgii craniene localizate, sediul durerii de cap nu este un indiciu al originii sale. Durerea vasculară, pulsatilă, este accentuată de medicația vasodilatatoare, alcool, efort fizic, tuse și strănut. Totuși, acest fapt, deși tipic pentru migrenă, nu este absolut specific, pentru că o cefalee vasculară sau hidrodinamică poate semnala o tumoră sau o hidrocefalie la debut.

## Reflexul trigeminovascular (fig. 11.1)

Acest mecanism este probabil comun multor cauze de cefalee. Pe calea aferentă există un „centru” medular cervical



superior. Fibrele pentru durere coboară în rădăcina spinală a nervului trigemen până la C<sub>2</sub>, unde converg cu aferențele de la C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> pe neuronul de ordinul doi. Această dispoziție asigură o cale pentru medierea durerii de la cap la ceafă și viceversa. Nucleii rafeului și locus coeruleus proiectează rostral la cortex și caudal ca parte a circuitului endogen de control al durerii. Stimularea acestor nuclei ai trunchiului cerebral și a complexului trigeminal crește fluxul sanguin extracranian prin conexiunile reflexe cu componenta parasimpatică a nervului facial, ganglionii otic și sfenopalatin, via marele nerv petros superficial. Astfel se constituie o legătură între mecanismele neurale și vasculare, baza „reflexului trigeminovascular”.

Stimularea antidromică a fibrelor trigeminale de pe vasele de sânge determină extravazare plasmatică la nivelul durei. Extravazarea plasmei este stimulată de fibre senzitive perivascularare, care eliberează neuropeptidul A, calcitonina G legată de peptide și substanța P. Stimularea nervului trigemen produce, de asemenea, o creștere măsurabilă a acestor peptide în sinusurile venoase. Agoniștii de 5-hidroxitriptamină (5 HT<sub>1</sub>) – ergotamina, sumatriptanul – blochează receptorii determinând constricția vaselor piale și ale durei, împiedicând extravazarea plasmei. Acțiunea prejoncțională a receptorilor 5HT asupra axonilor trigeminovasculari mediază afectul antimigrenos al ergotaminei și sumatriptanului.

Totuși, stimulul inițial sau cauza atacului nu este întotdeauna evident și importanța reflexului trigeminovascular rămâne neclară.

## Migrena

### Definiție

**Migrena clasică; sinonim: migrena cu aură**  
(20% din pacienți)

Aceasta este o tulburare paroxistică cu durere de cap deseori unilaterală la debut, asociată cu grețuri, anorexie și de multe ori vărsături; este precedată sau acompaniată de tulburări vizuale, senzoriale, motorii sau de dispoziție și este deseori familială.

**Migrena comună; Sinonim: migrena fără aură**  
(75% din pacienți)

Constă din paroxisme similare de durere de cap, fără aură. Cele două tipuri de atacuri migrenoase pot să apară în episoade diferite la același pacient. Între atacurile migrenoase pacienții au în mod obișnuit cefalee tensională, fapt care trebuie corect identificat de medic pentru a preveni tratamente inadecvate.

### Variante migrenoase

Apar la 5% dintre pacienții cu migrenă.

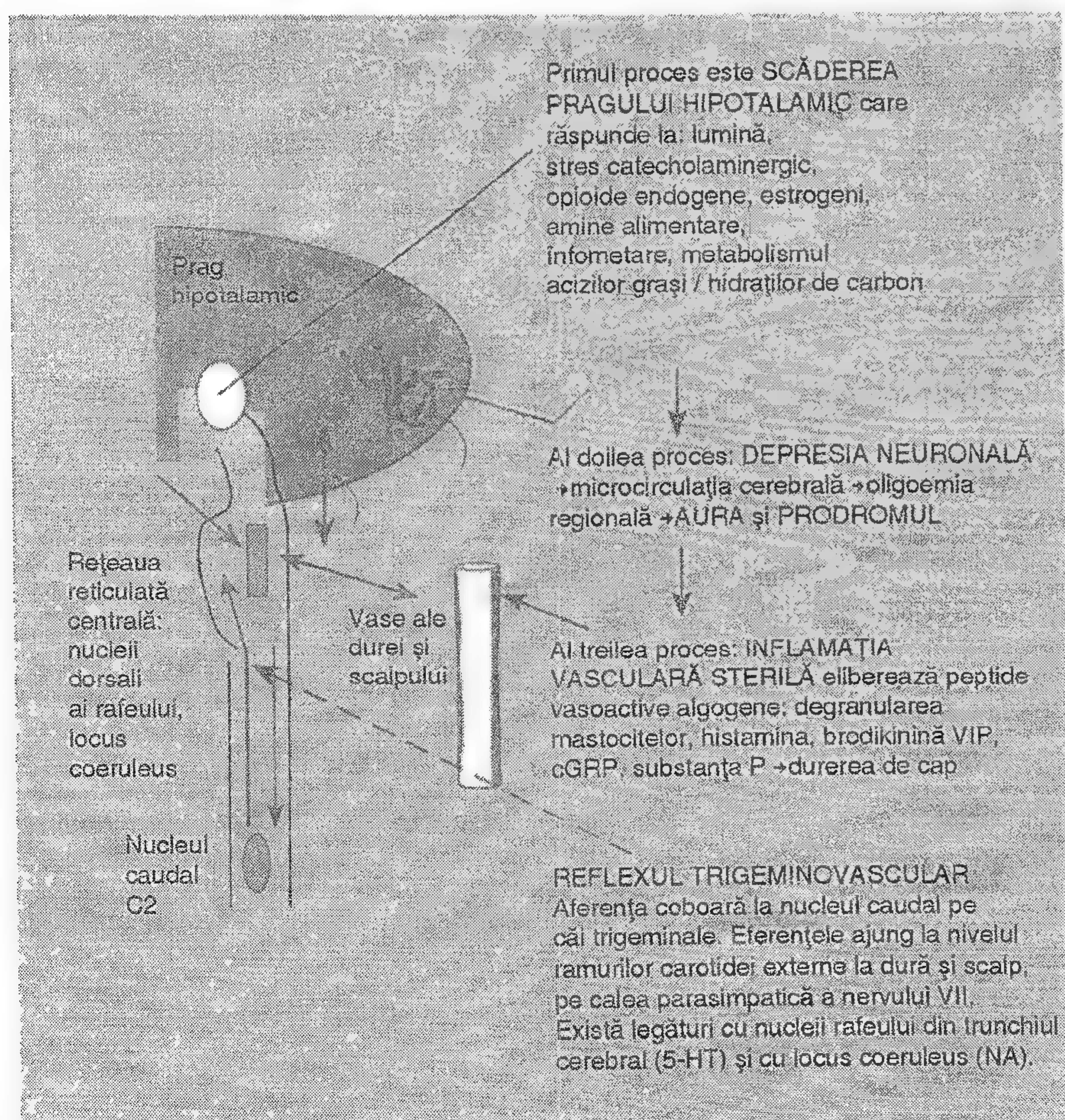


Fig. 11.1. Mecanismul ipotetic al migrenei clasice.



## Prevalența

Migrena este o suferință frecventă, care afectează aproximativ 20% dintre femei și 15% dintre bărbați, într-un anumit moment al vieții lor. Totuși, multe atacuri nu sunt incapacitante, iar jumătate din pacienți nu recurg niciodată la ajutorul medicului.

## Aspecte clinice

Frecvența atacurilor migrenoase variază de la 1-2 pe săptămână până la câteva pe parcursul întregii vieți. Durerea de cap zilnică nu este niciodată migrenoasă.

## În copilărie

La o treime din pacienți, primele atacuri apar înaintea vârstei de 10 ani. Diagnosticul poate fi omis dacă copilul este incapabil să descrie corect durerea de cap și (unde este cazul), aurele sau poate fi incorect sub diferite denumiri: „atacuri biliare“, „sindrom periodic“ sau „acidoză“. Copiii migrenoși pot fi palizi, cu facies suferind, fără vlagă, inerti, acuzând uneori dureri abdominale fără localizări tipice pentru vreo suferință abdominală. Durerea de cap și vărsăturile sunt de obicei prezente, iar febra poate ajunge uneori la 38,5°C. Adenitele mezenterice și apendicita pot fi avute în vedere, dar episoadele autolimitate în timp pledează pentru migrena abdominală.

## La adulți

La peste 80% dintre migrenoși, primele atacuri apar înainte de 30 ani, iar acest diagnostic ar trebui să rămână cu un semn de întrebare când debutul este după 40 ani. Unii subiecți au câteva atacuri în cursul vieții, cei mai mulți având câteva atacuri pe an. Promisiunile remisiuni la menopauză nu se bazează pe argumente solide, deși atacurile tind să se rarească după vârsta de 50 ani, când cefaleea poate să dispară, rămânând din întreg atacul numai aura (fig. 11.2). Sarcina determină remisiuni în 70% din cazuri. Contraceptivele orale pot determina exacerbări ale migrenelor sau complicarea lor cu infarcte cerebrale.

Prodromele migrenoase au probabil origine hipotalamică. Ele constau în căscat, euforie, impetuzitate sau depresie, letargie, uneori

cu pofte culinare de nestăpânit sau dezgust alimentar, stări care preced atacul cu 24 ore.

Aura este de obicei vizuală, constând din sclipiri scurte, zigzaguri, sfere sau filamente luminoase care apar la periferia câmpului vizual și iradiază centripet sau invers, cu apariție centrală și deplasare lentă spre periferie. Fragmentări, contururi zimțate (în „dinți de fierăstrău“) cu sau fără scotoame centrale tip „geam înghețat“, micropsii și metamorfopsii (sindromul „Alice în Tara minunilor“) sunt percepții distorsionate comune. Vederea vag neclară nu este migrenoasă. Tipic, aura durează 30 minute, după care apare durerea de cap. Atacurile pot începe cu parestezii ale mâinilor, feței, buzelor sau limbii. Extinderea paresteziilor este lentă și nu trebuie confundată cu extinderea mai rapidă a crizelor jacksoniene senzitive. Scăderea de forță musculară, neîndemânarea, uneori o hemipareză cu sau fără tulburări de vorbire de tip afazic pot apărea (cazul migrenei hemiplegice).

Durerea de cap este, în mod obișnuit dar nu exclusiv, unilaterală. Ea începe în veghe, în timpul zilei, și mai rar poate trezi pacientul din somn. Descrisă tipic ca o durere vie, pulsatilă, ea poate fi uneori o durere surdă, nespecifică și deseori pacienții se pot plânge de o presiune în bandă în jurul capului. Această senzație nu trebuie confundată cu cefaleea tensională, care nu are caracterul paroxismal migrenos și care nu este asociată cu manifestări ca fotofobia, fonofobia, aura migrenei clasice însoțită de obicei de prostrație și de vărsături.

Grețurile și vărsăturile apar în perioada de maximum de durere. Aceasta poate fi calmată de vărsături, după care urmează somnolența cu intrarea în somn, care marchează sfârșitul episodului dureros și care face parte din configurația atacului tipic. Diareea, frisoanele, paloarea, leșinul, retenția de lichide sau congestia feței pot complica aspectul clinic. Toate activitățile viguroase sunt evitate de bolnav; lumina și zgomotele agravează suferința, de unde și tendința bolnavului de a se retrage la pat într-o încăpăre obscură. Majoritatea atacurilor se sfârșesc lent în 24-48 ore, iar la copii atacurile durează numai 2-6 ore.

Atacurile se pot înrăutăți la menopauză, dar, în general, frecvența și intensitatea durerii de cap diminuează. Aceasta poate să dispară complet, rămânând numai aura („migraine sine cephalgia“). Mecanismul acestei transformări nu este cunoscut. Migrena care debutează la persoane vârstnice implică prezența aterosclerozei, a bolii tromboembolice.

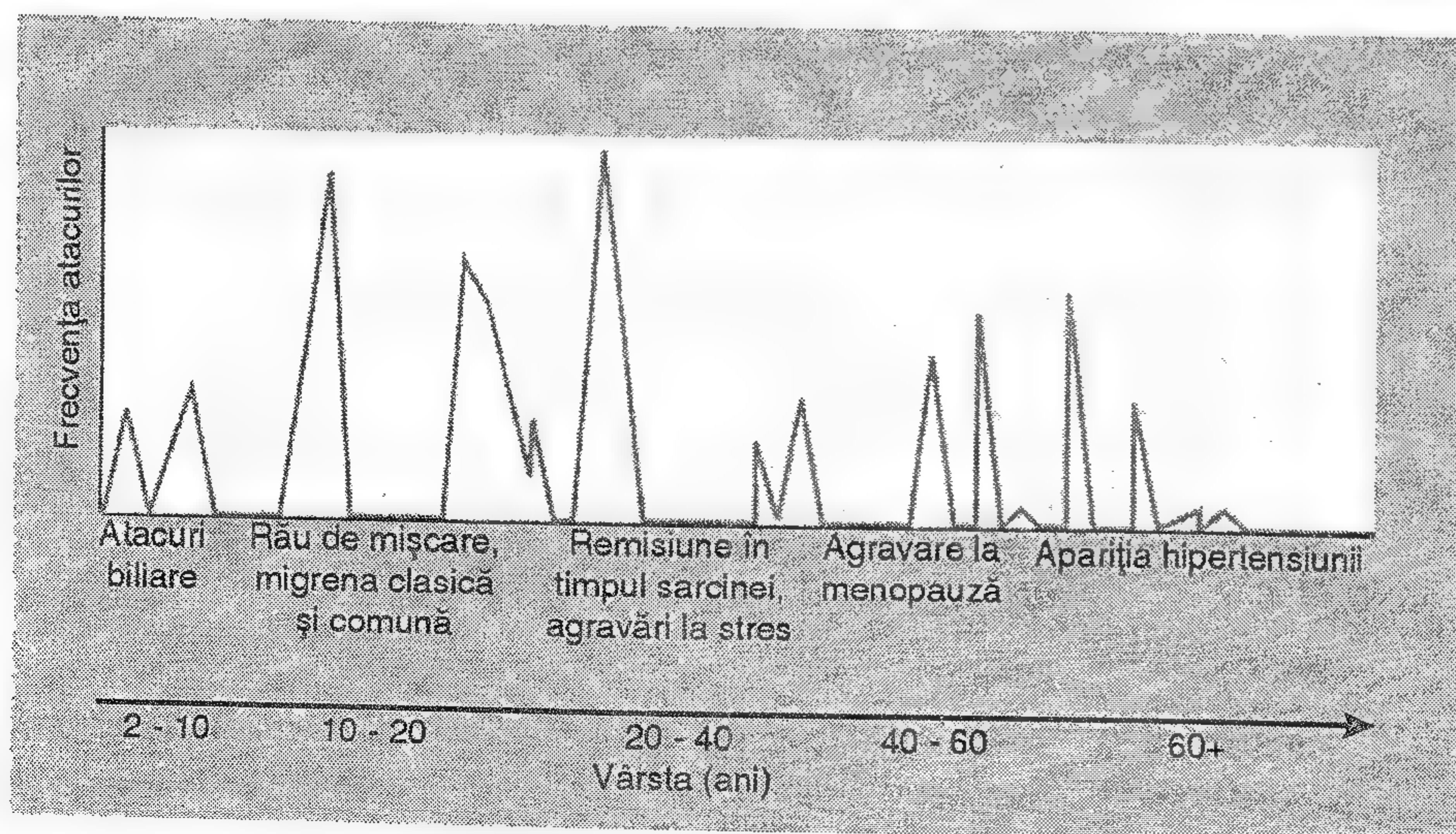


Fig. 11.2. Schema tipică a atacurilor migrenoase de-a lungul vieții.



Etiologie

Modelul fazic și diversitatea agenților precipitanți (tabelul 11.2) sugerează o tulburare cerebrală și nu una vasculară primitivă. Factorii genetici sunt implicați în 70% din cazuri, dar ei nu se manifestă mendelian. Distensiunea arterelor durei mater și a celor ale scalpului, însoțită de pulsilitate crescută și de eliberarea unor peptide vasoactive generatoare de durere sunt verigi în relație cu durerea. Simptomele aurei pot fi corelate cu depresiunea extensivă a activității neuronale (teoria lui Leão) urmată de extensiunea secundară a oligoemiei regionale (fig. 11.2).

Tabelul 11.2. Factorii precipitanți ai migrenei

Anxietatea
Relaxarea după stres
Efortul fizic (în special fotbalul)
Modificările în modelul somnului
Lumina puternică
Regimul alimentar (omisiunea meselor)
Alcoolul
Intoleranțele alimentare specifice
Contraceptivele orale
Menstruația

Idiosincraziile și alergiile alimentare, vinul roșu, anumite aminer alimentare (de exemplu tiramina) și omisiunea meselor sunt de obicei factori precipitanți ai crizelor, dar nu sunt cauze ale acestora. Rolul factorilor hormonal este important dar încă nedescifrat; pentru acest rol pledează cele 70% remisii ale migrenei în sarcină, precum și agravarea ritmată de menstruație și cea datorată utilizării contraceptivelor orale. Agravarea migrenei de către factori emoționali și de oboseală este importantă dar acești factori nu pot fi considerați cauzali. Serotonina plachetară este scăzută în aură; au fost comunicate alte anomalii biochimice ale opioidelor, prostaglandinelor și ale diverselor peptide, dar faptele nu sunt armonios explicate.

Migrena este determinată de un mecanism cerebral (neural) primar cu prag de apariție fluctuant, care determină tipul și evoluția în timp a atacurilor. Mecanismul neural activează reflexul trigeminovascular (a se vedea mai sus) cu eliberare de aminer vasogene din pereții vaselor de sânge, care produc distensia pulsatilă și durerea.

Mecanismul cerebral este dependent de dispoziția de moment, de emoții, de oboseală, de relaxare, de modificări hormonale precum și de stimuli periferici ca lumina puternică, zgomote și posibil de modificări meteorologice. Pragul acestui mecanism este influențat de funcția hipotalamică care, la rândul ei, este modulată de cicluri sezoniere și alte bioritmuri și de factori hormonal (agravare cu contraceptive orale și ameliorare în sarcină). Personalitatea și variația comportamentală și de dispoziție influențează, de asemenea, modelul crizelor și al remisiiunilor.

Tratament

Stabilirea obiceiurilor individuale, datele asupra profesiei, asupra personalității, asupra stresurilor sunt importante. Cunoașterea factorilor precipitanți se poate realiza cu ajutorul unei agende și ei ar trebui eliminați atunci când este posibil, (tabelul 11.2). Un beneficiu ar putea fi obținut prin asigurarea pacientului de benignitatea suferinței sale, cu sfaturi de a o accepta, având însă în vedere evitarea situațiilor stresante. În general, bunele raporturi interpersonale favorizează efectul placebo al tuturor terapiilor folosite.

Tratamentul simptomatic

Acest tratament trebuie individualizat (tabelul 11.3). Când este posibil, se vor asigura repausul, obscuritatea și liniștea dorite de pacient, suplimentate de anelgezice simple (paracetamol 1 g sau aspirină 0,6 g) sau antiinflamatoare nesteroidice ca naproxenul, 500 mg. Adăugarea cafeinei și spasmoliticele la medicamentele de mai sus face tratamentul mai scump, dar fără beneficii în plus. Codeina, 15–30 mg, poate ajuta suplimentar la controlul durerii. Anelgezicele ar trebui luate imediat, la începutul atacului și apoi repetate la nevoie (la 4 – 6 ore). Absorbția aspirinei și paracetamolului este facilitată dacă o dată cu ele sau după 10 minute se administrează 10 mg metoclopramid sau 10–20 mg domperidon. Aceste droguri evită staza gastrică și sunt antiemetice. În vărsături severe se administrează pe cale rectală domperidon, proclorperazină sau clorpromazină. Ergotamina este eficientă în 50% din cazuri dar, fiind greu absorbită oral, ar trebui administrată în supozitoare sau prin inhalatii (Medihaler – Ergotamine®, 0,36 mg/puf). Dacă o doză unică nu este eficientă, nu se va repeta. Ergotamina nu are efect profilactic și când este folosită în exces determină obișnuința, putând să apară durerea de cap indusă de ergotamină. Această situație poate fi confundată cu statusul migrenos, iar când se ajunge într-o astfel de situație ergotamina trebuie eliminată.

Sumatriptanul este un agonist selectiv al 5HT<sub>1</sub> (similar ergotaminei), care determină vasoconstricție și reducerea extravazării plasmei din vasele durale. O doză de 6 mg subcutanat sau 100 mg oral asigură controlul prompt al simptomelor la 60–70% dintre pacienți, dar durerea de cap recidivează (uneori mai puternic) în 1/3 din cazuri. Acest tratament scump poate fi repetat.

Măsurile prezentate anterior sunt simptomatice și nu curative; cererile pacienților pentru injecții cu anelgezice opioide trebuie descurajate.

Tabelul 11.3. Tratamentul migrenei

De evitat	Profilactic*	Simptomatic
Factori fizici	Ciproheptadină	Oral
Lumini puternice	Pizotifen	Aspirină sau paracetamol cu metoclopramid Sumatriptan
Omisiuni ale meselor	Pizotifen	Rectal (supozitoare) cu: Ergotamină, Clorpromazină
Oboseala	Propanolol	
Indisciplină a somnului	Metisergid	
Dietetici	Amitriptilină	Inhalatii
Precipitanți individuali		Ergotamină „Medihaler“
Tiramină(?) - în brânză		Intramuscular** : Codeină, Clorpromazină, Proclorperazină
Feniletilamină(?) - în ciocolată		
Alcool		
Nitrat de sodiu		
Glutamat monosodic		

\* La crize mai frecvente de 2 pe lună.  
\*\*Foarte rar întrebuințat.

Profilaxia

Profilaxia trebuie încercată dacă atacurile sunt mai frecvente de două pe lună. Acupunctura, hipnoza și tehnicile de biofeedback pot fi utile în unele cazuri, dar generalizarea aplicării lor este privită cu scepticism. Profilaxia tinde să reducă frecvența crizelor



și nu să vindece. La pacienții stresați sau cu anxietate exacerbată se poate administra seara, deseori cu efecte favorabile 50–100mg amitriptilină (în doze progresive). Nu se știe care din efectele ei (sedativ, antidepresiv, antiserotonergic sau blocant de ioni de calciu) este implicat. Propranololul, atenololul și metoprololul sunt eficiente în aproximativ 60% din cazuri și sunt mai active la persoanele tensionate psihic, cu hipertensiune arterială, cu tahicardii și semne fizice de hipertonie simpatică. Acțiunea lor este corelată cu receptori cuplați la mesagerii intracelulari, pentru reducerea vasoconstricției reflexe, reducerea descărcărilor simpatice, a stabilizării de membrană și pentru reducerea activării eliberării serotoninei din plachete.

Inhibitorii serotoninei (5HT) au valoare în 60–70 % din cazuri. Ciproheptadina, în doza de 4 mg de 3 ori pe zi, inhibă canalele de calciu și activitatea histaminei și serotoninei. Pizotifenul, în doza de 0,5 mg de 3 ori pe zi sau 1,5 mg la culcare, este moderat eficient și lipsit de riscuri, având totuși un efect sedativ și de creștere în greutate. Metisergidul, 1–2 mg de 3 ori pe zi, este cel mai puternic medicament din acest grup, dar ar trebui folosit numai sub supraveghere medicală în spital și numai pe perioade care să nu depășească 3–4 luni. La folosire mai îndelungată provoacă fibroze pleurale, pericardice și retroperitoneale, efecte secundare serioase care însă, de obicei, regresează la încetarea administrării. Ischemia miocardică și vasculară periferică este o complicație rară. Antagoniștii de calciu (Flunarizine\*, verapamil) și valproatul de sodiu sunt considerați a avea efecte profilactice utile.

### **Migrena menstruală**

Migrena care apare exclusiv cu menstruația este neobișnuită, dar poate fi ameliorată de estrogeni (în pastile sau implantate). Migrena din perioada intermenstruală și agravată de menstruație este obișnuită (35%) dar, de obicei, rezistentă la diuretice și tratamente hormonale.

## **Cefaleea „în ciorchine“**

(Sinonime: nevralgia migrenoasă, sindromul Harris, sindromul Horton).

### **Aspecte clinice**

Este un sindrom clinic, distinct față de migrenă, care afectează predominant bărbații (10/1). Începe la orice vârstă dar mai frecvent între 20 și 50 ani și se caracterizează prin atacuri zilnice de durere de cap unilaterală, de mare severitate, cu durată de 30–120 minute. Durata scurtă, severitatea, lipsa aurei, a vărsăturilor, apariția zilnică în „ciorchine“ timp de 4–16 săptămâni, o diferențiază clar de migrenă. Durerea este brutală, sfredelitoare și penetrantă, centrată pe o orbită, cu iradieri în frunte și tâmplă sau în față (obraz, mandibulă). O caracteristică este că apare noaptea cam la o oră după adormire și poate reapărea ziua, deseori la aceeași oră (durerea de cap tip „ceas deșteptător“).

În multe cazuri, ochiul ipsilateral devine roșu și lăcrimează abundent. Nara ipsilaterală este obstrucționată sau cu rinoree apoasă. În 25% din cazuri există un sindrom Horner, uneori persistent. Neliniștea, gemetele și mișcările repetate ale capului

trădează severitatea durerii și, în contrast cu migrenoșii, acești pacienți părăsesc patul și umblă prin cameră sau fac chiar plimbări nocturne. Alcoolul și alte vasodilatatoare sunt factori precipitanți importanți; nitroglicerina a fost folosită ca test provocator de criză: o criză tipică apare după o oră de la administrarea sublinguală a unei tablete de 0,5 mg. „Ciorchinele“ durează 1–4 luni, deși uneori durează un an sau mai mult (nevralgia migrenoasă cronică). Remisiunea este completă, dar recurența „ciorchinilor“ se produce la fiecare 1–2 ani.

### **Etiologie**

Cauza este necunoscută, iar nivelul de histamină crescut în sânge din timpul atacului are o semnificație nesigură. Implicarea autonomă este atestată de sindromul Horner, iar edemul peretelui sifonului carotidian a fost evidențiat prin angiografie. Investigațiile suplimentare sunt rareori necesare deoarece cefaleea în „ciorchine“ tipică este rar confundată cu alte leziuni craniene. Calitatea, momentul, durata și distribuția durerii diferențiază această formă de durere de cap de nevralgia trigeminală, de migrenă, de alte cefalalgii. Nu există antecedente familiale și coexistența migrenei și a cefaleei în „ciorchine“ la același pacient este neobișnuită. Există o inexplicabilă incidență crescută de ulcer peptic la acești bolnavi.

### **Tratament**

Prevenția este esențială în tratament. În perioada „ciorchinelui“ dureros ergotamina se administrează cu o oră înaintea crizei de zi și la culcare pentru prevenirea atacului nocturn. Supozitoarele au eficiență superioară. Rezultatele sunt excelente la 75% dintre pacienți și drogul este oprit în fiecare duminică pentru a controla dacă „ciorchinele“ mai durează. Dacă este cazul, ergotamina va fi administrată pentru încă o săptămână, ș.a.m.d. până când „ciorchinele“ încetează. Dacă ergotamina este ineficientă, se vor încerca sumatriptan 100 mg oral, metisergid 1–2 mg de 3 ori pe zi sau verapamil 40–80 mg de 3 ori pe zi. Oxigenul administrat la debutul crizei în cantitate de 5–10 l/min timp de 10 minute, este eficient în timp ce β-blocantele și pizotifenul nu sunt eficiente. Litiul poate fi utilizat în varianta cronică (nevralgia migrenoasă cronică) dacă alte droguri nu sunt eficiente. În cazuri intratabile, o cură scurtă cu macrodoze de corticosteroizi poate avea efecte benefice spectaculoase.

## **Cefaleea tensională**

(Sinonime: durerea de cap prin contracția mușchilor epicranieni).

Cefaleea tensională este cea mai frecventă suferință umană, constituind 70% din totalul solicitărilor la o clinică pentru dureri de cap, iar dintr-un eșantion de subiecți voluntari sănătoși, 90% au relatat episoade recunoscute de medici ca fiind cefalei tensionale. În cele mai multe cazuri, este vorba despre o suferință trecătoare cu o cauză bine precizată: suprasolicitări, deprivări de somn sau crize emoționale. Suferința este benignă și recunoscută de subiect ca o durere de cap „normală“.

Rareori, durerea de cap apare pe parcursul a câtorva ore și devine foarte severă, căpătând aspectul de urgență. Pacientul apare

\* Necomercializat în Marea Britanie dar disponibil în S.U.A. și Europa.



bolnav, anxios, palid și tahicardic; aspectul poate simula hemoragia subarahnoidiană, mai ales dacă la cele amintite se adaugă fotofobia și redoarea de ceafă. Nu există alte semne neurologice obiective, pacientul este afebril, dar puncția lombară este uneori necesară pentru a exclude iritația meningeală prin prezența de sânge sau infecție în lichidul cefalorahidian. Mai frecvent, factorii psihogeni sunt clari, iar după psihoterapie, analgezice și sedative revenirea la normal este rapidă.

### Cefaleea tensională cronică

Sindromul cronic este mai frecvent decât cel acut. El este întâlnit de medic în toate specialitățile medicale. Durerea este difuz resimțită în tot capul. Uneori este resimțită numai în vertex cu puncte de plecare fie frontale fie de la ceafă. Unii pacienți punctează cu degetul locul sau locurile dureroase, de obicei în regiunile temporale sau mai spre creștet. Ea poate iradia în glabelă, spre rădăcina nasului sau spre mandibulă. De obicei, durerea este bilaterală, dar poate fi și unilaterală.

Calitatea durerii este caracteristică. Pacienții se plâng de o senzație de presiune, de strânsoare sau de o greutate ce le apasă creștetul. O „bentiță strânsă în jurul capului“, „un capișon strâns“ sau „capul strâns într-o menghină“ sunt cele mai obișnuite comparații folosite de aceștia. De multe ori ei recunosc că nu este o durere ci o senzație de presiune. Alteori, pacienții relatează simptome cu origine în interiorul craniului: „îmi arde creierul“ sau „simt că-mi explodează capul“. Alți pacienți se plâng de furnicături sub pielea capului sau de senzații de înțepături sau arsuri sub piele.

Cefaleea tensională apare zilnic spre deosebire de atacurile migrenoase care sunt periodice și paroxistice. De obicei, spre deosebire de migrenă, cefaleea tensională apare vespéral. Nu apar tulburări vizuale sau vărsături deși câteodată grețurile pot însoți durerea de cap.

Cei mai mulți pacienți își pot continua activitatea în timpul cefaleei tensionale. Ei nu au fotofobie și nu se refugiază în pat, într-o încăpere întunecoasă, ca în migrenă. Simptomele durează luni și ani fără deteriorarea stării generale de sănătate. Această durere de cap devine mai supărătoare când subiectul este obosit, sub presiunea unei activități sau în fața unor stresuri survenite pe diverse planuri ale vieții personale. O anamneză amănunțită poate clarifica atât diagnosticul cât și cauzele care îi stau la bază.

Examinarea clinică a acestor cazuri poate să pară absolut inutilă, dar ea este de o deosebită importanță. Cei mai mulți pacienți sunt speriați, traumatizați emoțional și anxioși. Uneori au incubată în minte ideea că suferă de tumoră cerebrală, hipertensiune sau „cheaguri pe creier“. O examinare amănunțită ajută la o reală liniștire a pacienților. În practica mea, am obiceiul să mă edific asupra temerilor pacienților de boli cerebrale grave, indiferent dacă ei îmi cer acest lucru în mod tacit sau explicit. Bolile prezentate la televiziune sunt frecvent „contagioase“, ca și cele ale unor rude sau cunoștințe; și în astfel de cazuri se cere grijă în abordare.

### Tratament

Tratamentul este cu atât mai eficient cu cât istoricul este mai scurt. Să vindecă o asemenea suferință veche de 10 ani este de multe ori un țel iluzoriu. Cel mai important pas este de a stabili evenimentele care au determinat apariția suferinței. Deseori acestea sunt uitate sau voluntar suprimate de către pacient, dar prin persuasiune, la vizitele ulterioare, pot apărea date care,

coroborate, pot explica suficient cauzele apariției suferinței. Nici o încercare psihoterapeutică nu va influența starea pacientului dacă originea bolii sale va rămâne obscură. În mod similar, drogurile sedative și tranchilizante vor avea o valoare limitată atâta timp cât aberațiile psihologice nu sunt adecvat cunoscute. Când istoricul bolii este scurt și cauza este cunoscută, psihoterapia este eficientă, drogurile nefiind necesare. În cele mai frecvente situații, cele în care durerea zilnică persistă de ani, prognosticul este mai greu de precizat dar cure scurte de 4 săptămâni cu benzodiazepine sau cu amitriptilină pot fi folositoare.

Depresia latentă care se prezintă ca o cefalee tensională poate fi ușor ignorată. Insomnia de dimineață, negativismul, sentimentul de vinovăție și modificările diurne ale stării sufletești sunt sugestive pentru depresia latentă. Durerea de cap este mai puternică dimineața (ca în hipertensiunea intracraniană) și cauza suferinței este deseori inaparentă. Dozele mari de antidepressive triciclice sau fluoxetin (la nevoie cu internare în spital) se dovedesc necesare și utile. Prognosticul este bun.

### Durerea de cap ca simptom al bolilor intracraniene

Având în față un bolnav cu dureri de cap, responsabilitatea clinică majoră este de a exclude cauze structurale sau dinamice. Orice leziune expansivă cerebrală poate determina dureri de cap.

### Caracteristicile durerii de cap din hipertensiunea intracraniană

Localizarea durerii nu este specifică deși când o durere de cap progresivă începe la ceafă, hernierea amigdalelor cerebeloase este iminentă. Cefaleea este:

- a) mai accentuată dimineața;
- b) agravată de ședere sau ortostațiune și ameliorată în clinostatism;
- c) agravată de tuse, strănut și efortul de vomă;
- d) ameliorată de aspirină sau paracetamol în stadiile precoce (în contrast cu cefaleea psihogenă);
- e) asociată cu vărsături și în cele din urmă cu edem papilar și semne progresive de focar. În stadiul stuporos cu hemiplegie și o pupilă midriatică (Hutchinson) diagnosticul este tardiv.

### Durerea de cap acută

Durerea de cap cu debut brusc apare în traumatisme craniocerebrale, hemoragii intracraniene spontane, hidrocefalii sau iritații meningeale la orice vârstă, bătrânii nefiind imuni. Cea mai obișnuită cauză este iritația meningeală acută datorată hemoragiei subarahnoidiene sau meningitelor bacteriene sau virale (rar fungice sau maligne). Un debut abrupt cu febră, redoare de ceafă și semnul Kernig acompaniază cefaleea severă, vărsăturile și fotofobia. Analiza lichidului cefalorahidian este obligatorie dacă se are în vedere o infecție dar după ce se exclude un abces cerebral, o tumoră sau un hematom.

CT sau RMN sunt de obicei primele investigații care să excludă o tumoră, un hematom sau hidrocefalia, toate aceste situații interzicând efectuarea puncției lombare. Hemoragia subarahnoidiană poate fi vizualizată prin CT, dar poate da false



rezultate la 20% dintre pacienții internați. Când o leziune expansivă este exclusă, puncția lombară este necesară pentru examinarea lichidului cefalorahidian, care poate fi hemoragic (hemoragie subarahnoidiană) sau infectat (meningită). Migrena acută sau cefaleea tensională pot rareori reproduce aspectul de iritație meningeală, diagnosticul diferențial fiind făcut prin excludere.

Durerea de cap acută trebuie deosebită de obișnuitul și total benignul „sindrom de cap care explodează”, în care pacientul este alarmat de un zgomot brusc, scurt și puternic în fazele de somn superficial. O durere de cap uneori severă cu durată între 30 minute și 24 ore poate urma orgasmului – „cefalgia coitală”. Raportul între sexe este de 5,4/1 în favoarea bărbaților la care se decelează și un istoric de migrenă în 47% din cazuri. Apare în timpul actului sexual în mod recurențial timp de câteva luni. Propranololul (40–80 mg) administrat înaintea actului sexual este eficient și poate fi întrerupt la o lună după dispariția simptomului.

### Durerea facială atipică

Acest concept include un număr de cazuri cu dureri faciale ale căror cauze nu le înțelegem încă. Dacă anamneza este obținută în grabă, aceste dureri pot fi greșit diagnosticate ca nevralgie de trigemen. Pacienții prezintă totuși caracteristici clinice definitorii. Ei sunt în general de sex feminin, cu vârste între 30 și 50 de ani, cu o durere constantă și sâcâitoare în unul sau ambii obraji. Nu există o zonă „trigger”, dar este accentuată cu oboseala și cu eforturi mentale. Durerea este continuă, uneori putând să dispară în somn și poate iradia în ureche, frunte și bărbie. Nu există semne fizice asociate și nici depresie. Uneori debutul poate fi asociat unor grave jigniri sau agresări freudiene. Prin psihoterapie și o cură prelungită cu antidepressive triclice sau inhibitori de monoaminoxidază se pot obține ameliorări de durată.

### Durerea temporo-mandibulară

Deși pacienții cu modificări reumatoide și osteoartrite ale articulațiilor temporo-mandibulare vizibile la radiografii, de obicei, nu au dureri, disfuncțiile dureroase miofasciale sunt cauze obișnuite ale unor suferințe pentru adulții tineri. Tendințele moderne tind să considere redus rolul malfuncțiilor articulare și malocluziilor și să pună accentul pe disfuncțiile neuromusculare, cauze ale oboselii și spasmului mușchilor masticatori. Importanța poziționării defectuoase a cartilajului articular așa cum se vede ea pe CT și RMN este incertă. Sindromul constă în dureri în zona preauriculară, accentuate de deschiderea gurii și acompaniate de cracmente ale articulației temporo-mandibulare – acest ultim semn frecvent întâlnit și la persoanele asimptomatice. Calitatea și relația durerii cu mestecatul și deschiderea gurii o diferențiază de nevralgia trigeminală (vezi subcapitolul 3.6); radiografiile elimină suspiciunile în ce privește bolile sinuzale și neoplaziile. Anxietatea și depresia latentă sunt factori importanți, dar în ciuda investigațiilor exhaustive, tratamentul se bazează pe psihoterapie și analgezice simptomatice. Multe cazuri se remit spontan și după 10 ani de studii un expert în materie afirma că „cea mai bună terapie ..... în majoritatea cazurilor pare să fie absența ei.” Fără îndoială că măsurile de corecție a malocluziei grosolane pot avea rezultate de neprețuit; injectarea de steroizi și lidocaină 2% intraarticular poate aduce ameliorări spectaculoase la unii pacienți. O cură de amitriptilină poate aduce beneficii substanțiale la alții.

## Durerea de cap posttraumatică

Durerea de cap care urmează traumatismelor craniocerebrale este obișnuită. În cele mai multe împrejurări aceste traumatisme provoacă echimoze și escoriații iar durerea locală durează câteva zile, după care dispare fără sechele. Vulnerabilitatea emoțională a traumatizării craniului și deseale interese medico-legale complică simptomele și mecanismele. Multe din victimele cu traumatisme craniocerebrale severe cu amnezie posttraumatică de 24 ore sau mai lungă nu acuză dureri de cap. De asemenea, durerea după craniotomii majore nu durează mai mult de 3–7 zile. Cele mai frecvente acuze dureroase vin din partea celor cu traumatisme minore, deseori fără pierderea conștienței.

Traumatismele craniocerebrale minore sunt considerate cele care sunt acompaniate de pierderi de conștiență mai scurte de 20 minute, cu un scor Glasgow al comelor de 13–18 (vezi subcapitolul 4.4) și o spitalizare mai scurtă de 48 ore.

Importanța crucială a unor definiții precise este imperios necesară datorită acuzelor subiective vagi și revendicative ale unor subiecți, cum ar fi prezența unor deficite cognitive după traumatisme cu scurte pierderi de conștiență sau scurte perioade de amnezie posttraumatică. În marea lor majoritate, însă, aceste cazuri părăsesc spitalul în câteva zile, nu au semne neurologice organice, se recuperează rapid și se întorc la muncă fără alte complicații. Aceasta este, de obicei, situația unor traumatizați de pe terenurile de sport, multe victime reluând întrecerea sau revenind la o activitate normală în ziua următoare, fără semne de suferință.

### Aprecierea simptomelor și a incapacității: sindromul posttraumatic

Medicul este confruntat cu necesitatea aprecierii semnificației unor simptome și cu stabilirea unor incapacități ce decurg din traumatizarea craniocerebrală (tabelul 11.4). Durerea de cap poate persista fără să fie însoțită de semne neurologice, dar deseori acompaniată de un grup de acuze subiective care împreună alcătuiesc sindromul posttraumatic. Aceste acuze constau în: tulburări ale memoriei, iritabilitate, lentoare psihică, slabă concentrare mentală, oboseală, amețeli, somnolență, intoleranță la alcool, lumină sau zgomote, lipsă de inițiativă, depresie, anxietate, dezinteres, tulburări de libido. Numărul acuzelor este uneori invers proporțional cu severitatea traumatismului.

**Tabelul 11.4. Aprecierea simptomelor și a incapacității urmând traumatismelor craniocerebrale**

1. Durerea inițială, suferința, incapacitatea de a lucra
2. Estimarea severității: durata spitalizării și a tratamentului
3. Persistența simptomelor organice
4. Persistența simptomelor psihogene
5. Incapacitatea în legătură cu:
  - a) capacitatea de muncă profesională
  - b) capacitatea pentru activități domestice
  - c) calitatea vieții
  - d) pierderi salariale

Ratarea de către medic a unei psihoterapii eficiente precoce poate fi un factor determinant pentru teama pacientului față de existența unor suferințe cerebrale serioase, cum ar fi hematomul subdural; această stare poate să prelungească perioada de incapacitate cu inducerea unei anxietăți morbide. Durerea de cap poate fi localizată (la locul traumei) și însoțită de sensibilitatea



zonei cutanate corespunzătoare sau poate fi difuză, cu caracterele cefaleei tensionale. Durerea este rezistentă la analgezice iar investigațiile suplimentare la acești pacienți nu au nici o relevanță. Anxietățile, fobiile, scăderea încrederii în propria persoană, resentimentele și depresia acompaniază simptomatologia unor cazuri și nu fac decât să inducă sau să agraveze durerea de cap. Simularea deliberată este, în unele cazuri, motivată financiar. În unele litigii apar presiuni din partea unor oficialități sau a avocaților, care, împreună cu prelungirea cauzei juridice, contribuie la perpetuarea și agravarea simptomelor. Durerea de cap retrocedează când pacientul reia lucrul și deseori, dar nu totdeauna, când obține satisfacția așteptată.

## Durerea de cap la bătrâni

În plus față de cauzele deja discutate, apar unele sindroame cefalgice mai particulare la vârste mijlocii și înaintate, deși vârsta nu este un reper pentru diagnostic.

## Durerea de cap cervicogenă

Aceasta este durerea datorată spondilozei cervicale (vezi subcapitolul 3.11). Este, fără îndoială, o durere frecventă, uni- sau bilaterală, cu iradiieri occipitale dar uneori și temporale sau frontale. Poate fi agasantă, ca o durere de dinți, mai accentuată dimineața la ridicarea din pat, mai ales atunci când ceafa a fost prost poziționată pe pernă. Durerea se poate manifesta în tot cursul zilei și poate fi agravată de mișcări ale cefei. Ea nu poate fi descrisă de pacient, nu este acompaniată de vărsături, iar la examenul obiectiv se constată o reducere marcată a amplitudinii mișcărilor de lateralitate și flexie ale capului, precum și reducerea mișcării de rotație a acestuia. Aceste semne sunt obișnuite și la persoanele care nu acuză dureri de cap și ele au deci o valoare diagnostică limitată. Simptome vagi și intermitente ca tinitusul, amețelile și tulburările de vedere sunt uneori atribuite compresiei arterelor vertebrale în traiectul acestora prin canalul format de foramina transversaria, afirmație speculativă neprobată. Probabil că durerea este datorată modificărilor degenerative ale articulațiilor interapofizare și ale ligamentelor adiacente, precum și osteofitelor; iritația rădăcinii nervului spinal C<sub>2</sub> sau a marelui nerv occipital sunt factori contribuabili importanți, dovada fiind bunele rezultate ale injectărilor locale cu xilină și hidroclorid de cortizon. Imobilizarea cu un colet este deseori utilizată, dar rareori cu rezultate. Manipulările osteopaticilor sau ale fizioterapeuților pun în pericol circulația prin arterele vertebrale și sunt deci contraindicate.

## Arterita cu celule gigante

(Sinonime: arterite craniene, arterita temporală)

Arterita cu celule gigante apare mai rar înaintea vârstei de 60 ani, este o cauză importantă dar tratabilă a durerilor de cap și ignorată poate duce la orbire și paralizii. Durerea de cap poate fi generalizată sau poate fi localizată la nivelul unei artere temporale sau a unei artere occipitale, care apare dilatată și congestionată. Durerea locală este sfredelitoare, mai accentuată noaptea. Istoricul este restrâns ca durată la o săptămână, timp în care pacientul are o stare generală proastă, cu dureri musculare la nivelul centurilor (polymyalgia reumatica), cu febră, transpirații și claudicații maseterine. Tulburările vizuale care apar la 50% din pacienți sunt datorate unei neuropatii optice ischemice și se traduc prin orbire

unilaterală sau prin ocluzii ale ramurilor arteriale retiniene. Aceste tulburări sunt ireversibile. Leziunile similare ale arterei cerebrale posterioare produc hemianopsie.

Oftalmoplegia este datorată leziunilor ischemice ale nervilor cranieni III, IV și VI, iar diplopia poate preceda starea generală proastă și durerea de cap, fiind deci un important simptom diagnostic precoce. Această boală poate afecta și arterele vertebrale precum și (mai puțin frecvent) artera carotidă, situație în care pacientul se prezintă cu un ictus ischemic sau cu un atac ischemic tranzitor. Unii pacienți au anemie normocromă, iar o treime din ei au anticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA). Proteinele granulare eozinofile citotoxice pot contribui la leziunile arteriale necrotice și la dezvoltarea de trombi. Orice vârstnic cu dureri recente de cap ar trebui suspectat de această suferință. Viteza de sedimentare a hematiilor (80–120 mm la o oră) suplimentată de o biopsie de la nivelul vasului afectat și examinată prin secțiuni seriate vor parafa diagnosticul. Biopsia este mai ales indicată în cazurile incerte cu valori la limită ale vitezei de sedimentare a hematiilor sau cu vâscozitate plasmatică de 30–50 mm/h. Terapia cu steroizi va împiedica instalarea orbirii în aproape toate cazurile și trebuie instituită de urgență. Acest tratament nu va modifica aspectul biopsiei cel puțin în primele 48 ore. Doza inițială de 60 mg prednison pe zi va fi redusă pe măsura diminuării manifestărilor clinice, a valorilor vitezei de sedimentare a hematiilor și a vâscozității plasmatice; se va menține o doză de întreținere de 5–10 mg/zi prednison 1–2 luni, cu controlul periodic al vitezei de sedimentare a hematiilor. Recidivele fiind obișnuite, tratamentul poate fi prelungit pentru mai mulți ani, cu reducere treptată a prednisonului cu 1 mg pe lună numai atunci când viteza de sedimentare a hematiilor s-a stabilizat la valori normale pentru 2 ani. De multe ori, doze mici de întreținere sunt necesare în permanență pentru că suspendarea corticoterapiei poate determina recidive.

Cazurile atipice vor trebui investigate prompt și cu asiduitate și ele ar fi următoarele: 1) pacienți cu dureri de cap minime; 2) pacienți cu viteza de sedimentare a hematiilor inițial normală; 3) pacienți cu febră de etiologie neprecizată; 4) pacienți cu simptome psihiatrice: halucinații, depresie, confuzie; 5) pacienți cu paralizii izolate de nervi cranieni III și VI.

## Durerea de cap hipnică

Este o suferință curioasă care apare la bolnavi de peste 60 ani. Pacienții sunt treziți din somn de dureri de cap pulsatile, uneori acompaniate de grețuri, episoade repetate de 1–3 ori pe noapte. Episoadele apar în fiecare noapte, durează aproximativ 30 minute și pot coincide cu perioadele de somn paradoxal (somn cu mișcări rapide ale globilor oculari). Această suferință este diferită de cefaleea în „ciorchine” prin vârsta în care apar, durerea de cap difuză și absența tulburărilor autonome. Nu există semne neurologice obiective, iar această suferință este benignă. Răspunsul la tratamentul cu litiu (300 mg la culcare) este deseori spectaculos.

## Bibliografie

- Cawson, R.A. (1984). *Pain in the temporomandibular joint*. În: *British Medical Journal* 2, 1857-8.  
 Dalessio, D.J. (ed.) (1993). *Wolff's headache and other head pains* (6<sup>th</sup> edn.). În: *Oxford University Press*.



- Feinmann, C., Harris, M. and Cawley, R. (1984). *Psychogenic facial pain: presentation and treatment*. In: *British Medical Journal* 288, 436-8.
- Hall, S., et al. (1983). *The therapeutic impact of temporal artery biopsy*. In: *Lancet* 2, 1217-20.
- Hopkins A. (1988). *Headache. Problems in diagnosis and management*. Saunders, London.
- Lance, J.W. (1993). *Mechanism and management of headache (5<sup>th</sup> edn.)* Butterworth-Heinemann, Oxford.
- Lance, J.W. (1991). *Migraine*. In: *Clinical neurology* (ed. M. Swash and J. Oxbury), Vol 1, pp 336-50. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Leading article, (1982). *Classification of headache*. In: *Lancet* 2. 1318.
- Merskey, H. (1982). *Pain and emotion: their correlation in headache*. In: *Advances in Neurology* 33, 135-43.
- Pearce, J.M.S. (1984). *Migraine: a cerebral disorder*. In: *Lancet* 2, 86-9.
- Pearce, J.M.S. (1987). *Neural aspects of migraine*. In: *Migraine*, (ed. J.N. Blau), pp. 247-65, Chapman Hall, London.
- Pearce, J.M.S. (1991). *Tension Headache*. In: *Clinical Neurology*, (ed. M Swash and J. Oxbury), Vol 1, pp 331-6. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Pearce, J.M.S. (1992). *Headaches*. In: *Medicine International*, 98, 4086-91.
- Pearce, J.M.S. (1994). *Headache*. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57, 134-44.
- Sacks, O. (1991). *Migraine, evolution of a common disorder (2<sup>nd</sup> ed.)*. Faber and Faber, London.



## 12. Tumori intracraniene

P.J. TEDDY

(Traducerea: Virgil Apostol)

### Introducere

Ca oriunde în corp, tumorile intracraniene pot fi benigne sau maligne, primare sau secundare. Totuși, poate mai mult decât în alte localizări, tratamentul tumorilor intracraniene este influențat de sediul exact al leziunii, de posibilul efect advers al tratamentului asupra zonelor peritumorale normale și de gradul de malignitate a procesului tumoral. Multe tumori primare ale creierului la adulți apar supratentorial și trebuie să fie considerate în general maligne. Tumorile intracraniene ale copiilor diferă considerabil de cele ale adulților în privința localizării intracerebrale, a tipului histologic și a prognosticului.

### Incidență și distribuție

Rezultatele autopsiilor sugerează că tumorile intracraniene reprezintă aproximativ 8% din toate neoplaziile primare. Incidența anuală în Marea Britanie este de aproximativ 5/100 000. Leziunile metastatice reprezintă circa 25% din toate tumorile intracraniene găsite la necropsii. La copii, sistemul nervos central este al doilea sediu ca frecvență pentru tumorile primare și aproximativ 70% din aceste tumori sunt situate subtentorial. La adulți, tumorile intracraniene ocupă locul al șaselea din punct de vedere al localizării, 70% din ele dezvoltându-se supratentorial. Gliomul cerebral apare rar în primele două decade de viață, apoi incidența crește cu vârsta. El este de două ori mai frecvent la bărbați decât la femei. Meningioamele și schwannoamele apar mai ales la femei și sunt rare la copii. Meduloblastoamele, astrocitoamele cerebeloase și tumorile pineale apar mai ales în copilărie. Pare să se observe o creștere a incidenței craniofaringioamelor și germinoamelor pineale în Japonia, a ependimoamelor în India și a meduloblastoamelor în Europa și America de Nord. Altfel, distribuția geografică a tumorilor intracraniene este probabil aceeași în toată lumea.

### Etiologie și leziuni asociate

S-a estimat că riscul apariției unei tumori intracraniene de orice tip este (la limită) mai mare la cei care au printre rudele apropiate bolnavi cu gliome cerebrale. S-au comunicat, de asemenea, cazuri de familii cu o incidență crescută a unor variate tumori intracerebrale dar nu s-a putut demonstra un model de transmisie genetică în aceste situații. Boala Von Recklinghausen (neurofibromatoza) se asociază cu gliome optice sau hipotalamice, cu schwannoame ale diferiților nervi cranieni. (mai frecvent de nerv VIII) și cu meningioame intracraniene. Scleroza tuberoasă se asociază cu gliomul periventricular, iar boala Von Hippel-Lindau cu hemangioblastomul cerebelos care are tendința la recidivă. O

opinie mai veche că traumatismele craniene sau cicatricile gliale ar crește riscul apariției gliomului nu a fost probată, dar meningioamele pot apărea uneori în zona de traumatizare a calvariei. Pacienții care au beneficiat de transplante și alți pacienți care primesc tratament imunopresor prezintă un risc crescut pentru neoplasme limforeticulare intracraniene. La unii pacienți s-a constatat apariția unor meningosarcoame sau gliome după iradiere locală a scalpului pentru impetigo sau după iradieri cu doze înalte pentru neoplasme hipofizare.

### Patologie

Tumorile intracraniene primare pot proveni din structurile osoase ale craniului, din orice structură din interiorul cutiei craniene sau din țesuturi precursorale ale acestora. Ele pot fi împărțite în tumori de origine neuroectodermală (derivate din tubul neural, crestele neurale și din ectoderm) și în tumori provenite din alte tipuri de celule (tabelul 12.1). Este mai bine să se evite stabilirea malignității unei tumori intracraniene primare numai după criterii histologice ori pe tendința de metastazare în exteriorul sistemului nervos central. Tumorile primare pot implica aproape orice parte a creierului, nu respectă sulcururile, pot depăși linia mediană prin corpul calos, hipotalamus sau talamus. În mod asemănător, tumorile histologic benigne pot implica structurile vitale, ceea ce creează dificultăți de tratament uneori mai mari decât tumorile maligne. Gliomele cu malignitate redusă din punct de vedere histologic pot suferi modificări rapide ale malignității după evoluții lent progresive de mai mulți ani. Metastazările în afara sistemului nervos central de la tumori intracraniene primitive sunt rare, dar pot apărea mai ales în meduloblastoame. Diseminări la nivelul creierului și măduvei pot fi determinate de meduloblastoame, ependimoame și germinoame pineale. Răspândirea de acest tip are loc pe suprafața pială sau ependimară sau prin intermediul LCR. Depozitele leucemice sau carcinoatoase de pe meninge pot fi, de asemenea, diseminate prin intermediul LCR.

Estimarea gradului de malignitate a tumorilor neuroectodermale este făcută după criterii histologice ca în clasificările OMS sau ale lui Kernohan (a se vedea mai jos). Aceste diferențieri sunt aproximative întrucât masa tumorală poate fi extrem de eterogenă, iar țesutul examinat provine din biopsii limitate. O estimare mai adecvată a malignității poate fi de multe ori obținută prin observația clinică a bolnavului. O listă cuprinzătoare a tumorilor intracraniene împreună cu celulele de origine este dată în tabelul 12.1, iar clasificarea și frecvența de apariție a celor mai comune tumori intracraniene sunt date în tabelul 12.2. Se va nota că, deși termenul de gliom poate fi folosit liber în denumirea tuturor tumorilor derivate din tubul neural și în particular a acelor cu originea în celulele gliale (astrocite, oligodendrocite și ependimare), în limbajul de fiecare zi el este limitat pentru tumori cu origine astrocitară, adică astrocitoame și glioblastoame.



Tabelul 12.1. Clasificarea tumorilor intracraniene

Tipul de tumoarei	Celulele/locul de origine	Precursori celulari	Loc de predilecție
Astrocitomul	Astrocite	Tubul neural	Emisferele cerebrale, cerebel, trunchi cerebral, căile optice
Glioblastomul	Astrocite	Tubul neural	Emisferele cerebrale
Oligodendrogliomul	Oligodendrocite	Tubul neural	Emisferele cerebrale
Ependimomul	Celulele ependimare	Tubul neural	Ventriculii laterali, ventriculul IV
Chistul coloid			Ventriculul III
Papilomul de plex coroid			Ventriculii laterali, ventriculul IV
Meduloblastomul	Neuroni	Tubul neural	Ventriculul III, vermisul cerebelos
Ganglioneuromul			
Gangliogliomul			
Pinealomul	Pinealocite	Tubul neural	Glanda pineală
Blastomul pineal			
Neurofibromul			
Schwannomul	Celula Schwann	Creasta neurală	Nervii cranieni VIII și V
Meningiomul	Celulele arahnoidiene		Nervii cranieni VIII și V
Craniofaringiomul	Celulele epiteliale	Ectoderm	Suprafața durei, ventriculi
Colesteatomul			Hipotalamus, ventriculul III
Cordomul	Notocord		
Germinomul	Celule germinative		Clivus
Teratomul			Glanda pineală
Microglia	Incert		Glanda pineală
Sarcomul	Țesutul conjunctiv		Emisferele cerebrale
Tumora de glomus	Glomusul jugular		Meninge
Adenomul hipofizar	Celulele adenohipofizare		Glomusul jugular
Hemangioblastomul	Incert		Hipofiza
Tumori secundare	Bronșii, sânii, rinichi, tiroidă, melanoame, colon, leucemii, limfoame	Vasculari ?	Cerebel
			Emisferele cerebrale, cerebel, meninge
Tumori ale craniului osos	Colesteatomul, osteomul, cordomul, osteoblastomul, chisturi osoase, mielomul, osteosarcomul, tumori secundare	Nazofaringe, sânii, prostată, bronșii, tiroidă	

## Astrocitoamele

Sunt cele mai frecvente tumori intracraniene primare și derivă din rețeaua astrocitară de susținere a țesutului cerebral. În termeni de malignitate au fost împărțite în grade de la I la IV, dar această schemă a fost înlocuită de tipologia histologică adoptată de OMS în 1993. Aceste tumori sunt considerate azi a fi astrocitoame, astrocitoame anaplastice sau glioblastoame, după o scală crescătoare din punct de vedere al malignității. Această clasificare recentă se corelează mult mai bine cu perioada de supraviețuire, iar deosebirea histologică între cele trei grupe este fermă, dependentă de prezența mitozelor, de hiperplazia celulelor endoteliale și de necroze. Astrocitoamele supratentoriale la copil au fost considerate a fi mai benigne decât la adult, dar cercetări recente sugerează că această opinie este falsă. Astrocitoamele benigne ale copilului apar în nervul optic sau chiasmă, în hipotalamus sau în cerebel. În cerebel ele sunt, de obicei, chistice iar peretele chistului are o componentă solidă, bine circumscrisă, de mărime variabilă. Partea solidă a tumorii secretă un fluid chistic gălbui - mucilaginos. Aceste leziuni sunt, de obicei, foarte lent crescătoare și sunt curabile prin extirpare chirurgicală completă, deși unele sunt net maligne având tendință la recidive. Așa-numitul astrocitom piloid care se localizează la nivelul căilor optice și a hipotalamusului este lent crescător, dar din cauza poziției sale este greu de extirpat.

Astrocitoamele cu malignitate redusă, localizate în emisferele cerebrale la adulți sau copii, rămân bine circumscrise pentru mulți ani sau sunt foarte lent infiltrative, fiind sărace în simptome neurologice. Unele suferă procese de calcificări insulare, dar altele suferă alunecări evolutive spre o malignitate crescută, după lungi perioade de aparentă liniște.

Astrocitoamele maligne apar mai frecvent în trunchiul cerebral, de obicei la copii sau adolescenți și produc deformări la nivelul trunchiului cerebral ("megapons"). Apar tulburări ale mersului, paralizii de lateralitate ale privirii și afectări ale nervilor cranieni inferiori, dar, ceea ce este interesant, hidrocefalia obstructivă este o complicație tardivă.

Tabelul 12.2. Incidența celor mai obișnuite tumori intracraniene

Tumori	Incidența în procente	Vârsta de apariție
Astrocitoamele și glioblastoamele (la adulți)	38%	40-60 ani
Astrocitoamele (la copii)	50% din tumorile intracraniene primare la copii	6-12 ani
Oligodendroglioamele	3%	30-60 ani
Ependimoamele	3%	6-12 ani, rar la adulți
Meduloblastoamele	3%	5-15 ani, rar la adulți
Schwannoamele	8%	40-70 ani
Meningioamele	18,5%	40-60 ani
Craniofaringioamele	2%	5-60 ani, peste 1/2 din copii
Hemangioblastoamele	9%	10-20 ani
Adenoamele hipofizare	10%	La adulți
Metastazele	4% (dar 25% din totalul tumorilor intracraniene găsite la necropsie)	
Altele	1,5%	



La adulți, astrocitoamele maligne se dezvoltă mai frecvent în emisferele cerebrale. Sunt tumori rapid crescătoare, infiltrative și frecvent au centrul necrozat. Cea mai malignă formă este glioblastomul multiform. Glioamele maligne produc în mod obișnuit un considerabil edem cerebral perilezional (fig. 12.1).

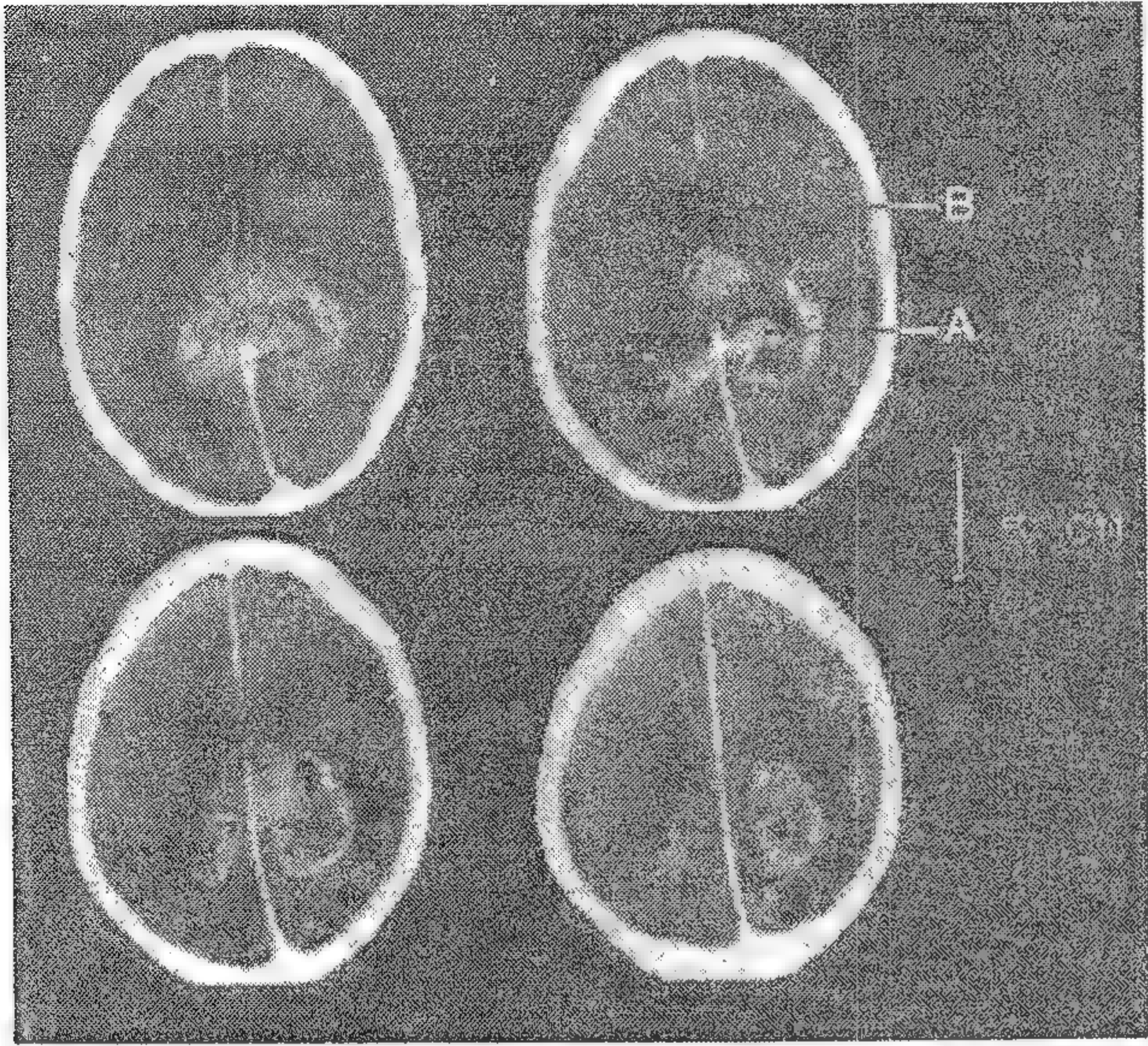


Fig. 12.1. CT cu contrast care arată un gliom malign "în fluture" (săgeata A) trecând linia mediană pe la nivelul porțiunii posterioare a corpului calos. A se nota compresia cu deplasare a ventriculului lateral (B).

### Oligodendroglioamele

Sunt, de obicei, tumori lent crescătoare cu un istoric foarte lung (10–15 ani) și care apar aproape întotdeauna la adulți. Pot prezenta calcificări insulare. Uneori suferă modificări încât nu se pot deosebi de astrocitoamele maligne. Când tumora se învecinează cu ventriculul, ea are tendința de a înșămânța peretele ventricular, iar când se învecinează cu suprafața emisferică are tendința de înșămânțare pială.

### Ependimoamele

Sunt tumori ale copiilor și ale adulților tineri și apar pe pereții ventriculului IV și mai rar pe pereții ventriculilor laterali. Uneori sunt maligne și, atunci, diseminează pe căile LCR.

### Meduloblastoamele

Sunt tumori cu malignitate înaltă apărând de obicei pe plafonul ventriculului IV și infiltrează vermisul cerebelos. Apar mai ales în prima decadă de viață și rar după 15 ani. Au tendință la metastazare nu numai prin căile lichidiene dar, de asemenea, în afara sistemului nervos central, în oase, măduva osoasă și în ganglionii limfatici. S-au avansat ipoteze că după chirurgia de fosă posterioară pentru ependimom sau meduloblastom, sau după operația paliativă de șuntare, apar diseminări importante, dar probele acestor ipoteze sunt dubioase.

### Tumorile pineale

Tumorile pineale și parapineale constituie o grupare neomogenă, iar istoria naturală a cazurilor individuale este incertă, deoarece accesul chirurgical în zonă este deseori limitat și periculos, astfel încât multe dintre ele au fost tratate prin proceduri de șuntare sau prin iradiere, fără să fi avut la dispoziție biopsii. Grupul include teratoamele, așa-numitele glioame pineale, adevăratele pinealoame și germinoamele, ultimele fiind tipul histologic cel mai frecvent. Unele teratoame sunt ectopice, dezvoltându-se în tavanul ventriculului III și extinzându-se în ariile parapineale. Destul de frecvent, pinealoamele se extind în căile LCR, invadând uneori și canalul spinal. Histologic, germinomul se aseamănă cu disgerminoamele ovariene și cu seminoamele și apar cu preponderență marcată la bărbați.

### Schwannoamele

Aceste leziuni derivă din celulele Schwann ale tecii neuronale și sunt cunoscute ca neurilenoame sau neurinoame ca și sub numele mai obișnuit, dar neadecvat, de neuroame. Sunt tumori benigne și, de obicei, apar pe componenta vestibulară a nervului VIII sau, mai rar, pe nervul V sau X. În mod obișnuit sunt tumori lent crescătoare dar pot atinge mărimi enorme cu efecte compresive asupra structurilor învecinate. Schwannoamele bilaterale ale nervului VIII sunt asociate deseori neurofibromatozei Von Recklinghausen.

### Meningioamele

Aceste tumori aparțin structurii arahnoidale care acoperă creierul și în primul rând vililor arahnoidieni, fiind prin aceasta situate în apropierea marilor sinusuri venoase durale. Sunt localizate mai ales pe dura sinusului parasagital, pe aripile sfenoidului, pe convexitatea emisferelor cerebrale și în zona nervului olfactiv din fosa anterioară. Pot deriva din toate componentele durale, astfel că pot să se dezvolte pe tentorium, în regiunea supraselară și chiar în ventriculii laterali. Sunt, de obicei, tumori ale adultului, apărând între 40 și 50 ani și uneori sunt multiple. Cele mai multe meningioame sunt benigne dar, extirpate incomplet, au tendință la recidivare. Unele au malignitate evidentă, cu recidive rapide, chiar după extirpări complete. Meningiosarcomul poate da metastaze pulmonare. S-au observat rare cazuri de meningiom cu dezvoltare exclusiv extracraniană. Una din formele "maligne" ale meningiomului vascularizat este hemangiopericitomul (un tip de tumoră care poate să apară și în alte regiuni ale corpului, care are tendință la recidivare și care poate metastaza).

Meningioamele tind să afecteze osul din proximitatea locului de origine din dură, provocând apariția unor endostoze focale și, mai rar, a unor exostoze. Uneori, poate exista hipertrofie osoasă și osteoscleroză, aspecte mai comune în meningioamele "în placă" ale aripilor sfenoidului. Forma și consistența meningioamelor este variabilă. Microscopic, pot fi tumori asemănătoare endotelioamelor, cuprinzând celule care amintesc de celulele epiteliale, aranjate în straturi sau insule, separate de către trabecule de țesut vasculo-conjunctiv, realizând un aspect spiralat, deseori cu hialinizări sau calcificări (realizând așa-zisele psamoame). Unele meningioame apar mai fibroblastice. Cele mai vascularizate tumori pot eroda osul adiacent. Meningioamele sunt, de obicei, benigne și lent crescătoare, dar pot atinge mărimi considerabile mai ales dacă sunt situate în vecinătatea unor zone cerebrale silențioase din punct de vedere neurologic (fig. 12.2). Ele tind să formeze un cuib



în masa cerebrală și au un strat arahnoidian relativ clar, situat între capsula tumorală și structurile corticale învecinate. Leziunile fără manifestări clinice se pot calcifica și chiar osifica. Chiar când este integral benign, poziționarea meningioamelor le face uneori inoperabile sau parțial extirpabile. Aceasta este în special situația localizărilor care implică sinusurile cavernoase, sagitale și a celor din vecinătatea arterei carotide interne.

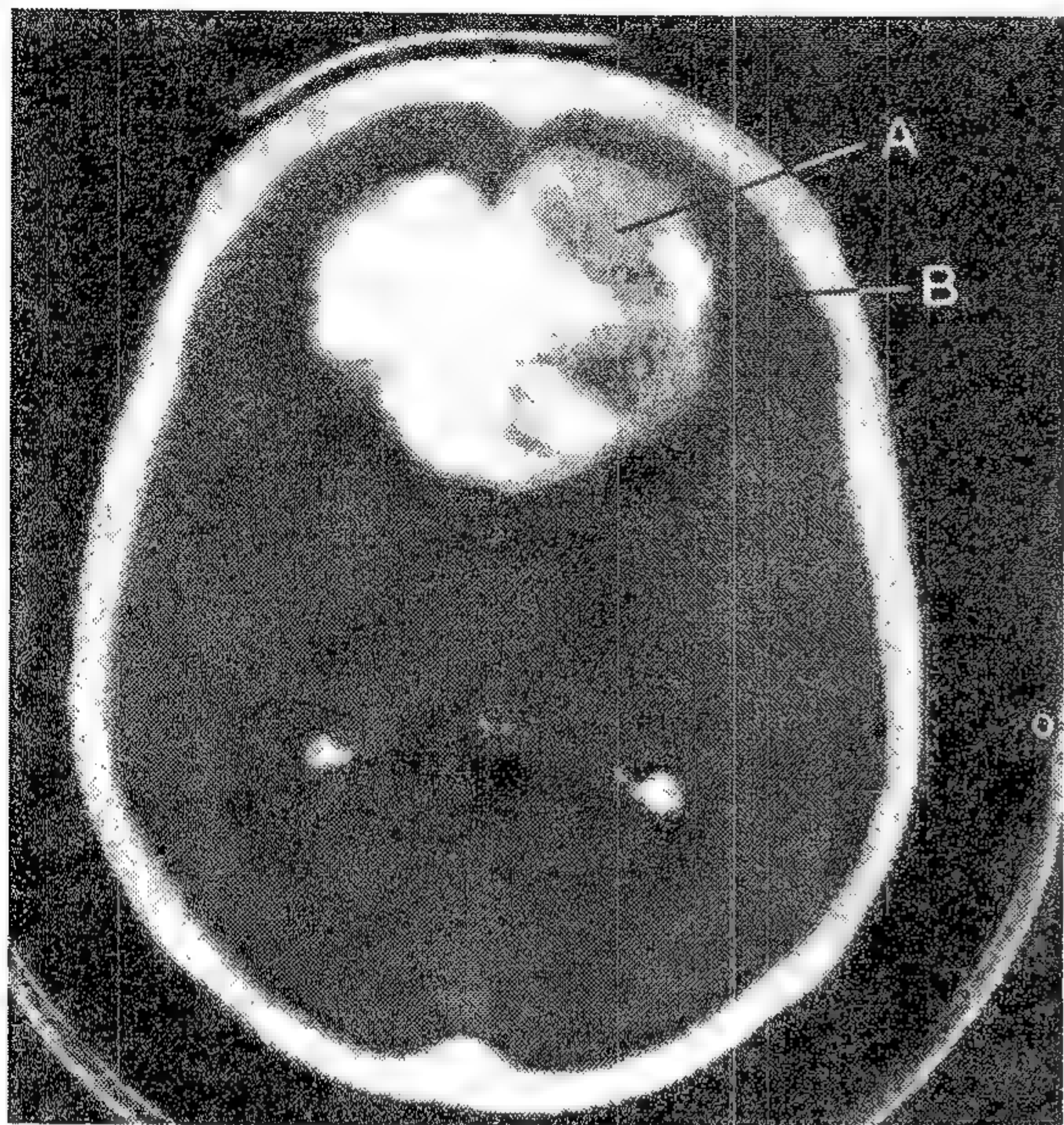


Fig. 12.2. CT cu contrast. Meningiom bifrontal mare (A) cu edem de vecinătate (B).

### Craniofaringioamele

Aceste tumori, care apar atât la copii cât și la adulți, sunt formate din resturi epiteliale din regiunea tijei pituitare. S-a presupus că ele reprezintă persistența pungii lui Rathke, dar teoria este dubitabilă. Considerate a fi o anomalie congenitală, ele cresc în mod extensiv, determinând compresii asupra nervilor și chiasmei optice, hidrocefalie prin obstrucția ventriculului III și hipopituitarism prin invazia fosei hipofizare. Craniofaringioma poate să se dezvolte cu extensiune preponderentă spre sinusul cavernos, sub lobii temporali sau frontali și chiar în fosa posterioară. Aproximativ 50% din craniofaringioame se calcifică și pot fi observate pe radiografiile simple ca pete de calcificare situate deasupra apofizelor clinoidale posterioare. Puține din aceste tumori sunt limitate intraselar. Ele pot fi în întregime sau parțial chistice; chistul conține un fluid cu multe cristale de colesterol, care are scilipiri de un aspect caracteristic.

### Adenoamele hipofizare

Sunt cele mai obișnuite neoplazii ale hipofizei și sunt în mod obișnuit benigne; ele variază în dimensiuni de la mărimi cuprinse în adenohipofiza rămasă la aspectul normal până la forme gigante. Pot avea componente supraselare extinse sau se pot extinde lateral, cuprinzând sinusul cavernos sau invadând spațiile cisternale bazale și bazele lobilor frontali și/sau temporali (adenoame invazive). Adenocarcinoamele hipofizare sunt extrem de rare și se aseamănă cu leziunile metastatice.

Adenoamele hipofizare pot fi secretante și nesecretante și, deși încă persistă diferențierea între adenoamele cromofile și cromofobe, tehnicile recente de imunofluorescență și studiile de

microscopie electronică au mutat clasificările pe terenul termenilor histologici puri. Adenoamele nesecretante cuprind celule de mărimi și morfologie variabile, dispuse într-o masă omogenă sau după un model trabecular. Adenoamele secretante conțin tipuri diferite de celule dependente de precursorii celulari din care au derivat. Ele pot produce prolactină, hormon de creștere și hormoni adrenocorticotropi. Anomaliile produse de adenoamele hipofizare secretante includ sindromul Cushing, acromegalia sau gigantismul și hiperprolactinemia. Tumorile nesecretante pot comprima tesutul hipofizar normal, producând hipopituitarism.

Atât adenoamele hipofizare secretante cât și cele nesecretante pot produce efecte ocupante de spațiu, cel mai obișnuit fiind sindromul de compresie chiasmatică (de jos în sus). Uneori, tumoarea devine destul de mare ca prin ocluzia ventriculului III să producă hidrocefalie obstructivă.

### Chisturile coloide

Apar în ventriculul III, întotdeauna în partea sa rostrală. Sunt tumori rare și apar mai ales la adulții tineri. Sunt benigne, cu originea probabilă în zona telei choroide dependimare. Tumoarea are o capsulă căptușită cu un epiteliu și conține un material mucoid vâscos cu resturi celulare și produse de descumare. Căptușeala chistului este uneori alcătuită din celule cu cili. Deși manifestările clinice sunt lente, cu tulburări mentale și demență progresivă, deseori pot determina episoade acute cu pierderi de conștiință. Se crede că aceste episoade ar fi în legătură cu o posibilă acțiune intermitentă de valvă care împiedică circulația lichidiană prin foramenul Monro. Alteori aceste tumori sunt destul de mari încât să umple în întregime ventriculul III și să obtureze intrarea în apeductul lui Sylvius.

### Papiloamele plexurilor coroide

Aceste tumori în formă de frunză de ferigă sunt, de obicei, benigne și apar în prima decadă de viață în ventriculii laterali și ventriculul IV. Rar apar în ventriculul III. Pot atinge dimensiuni enorme (fig. 12.3) și produc prin efecte compresive sau prin hipersecreție lichidiană hidrocefalii obstructive. Ocazional ele sunt maligne, determinând însămânțări la distanță prin căile lichidiene. Chiar când sunt benigne, vascularizația lor abundentă face tratamentul chirurgical riscant. Din punct de vedere histologic sunt creșteri papilomatoase identice cu plexurile coroide.

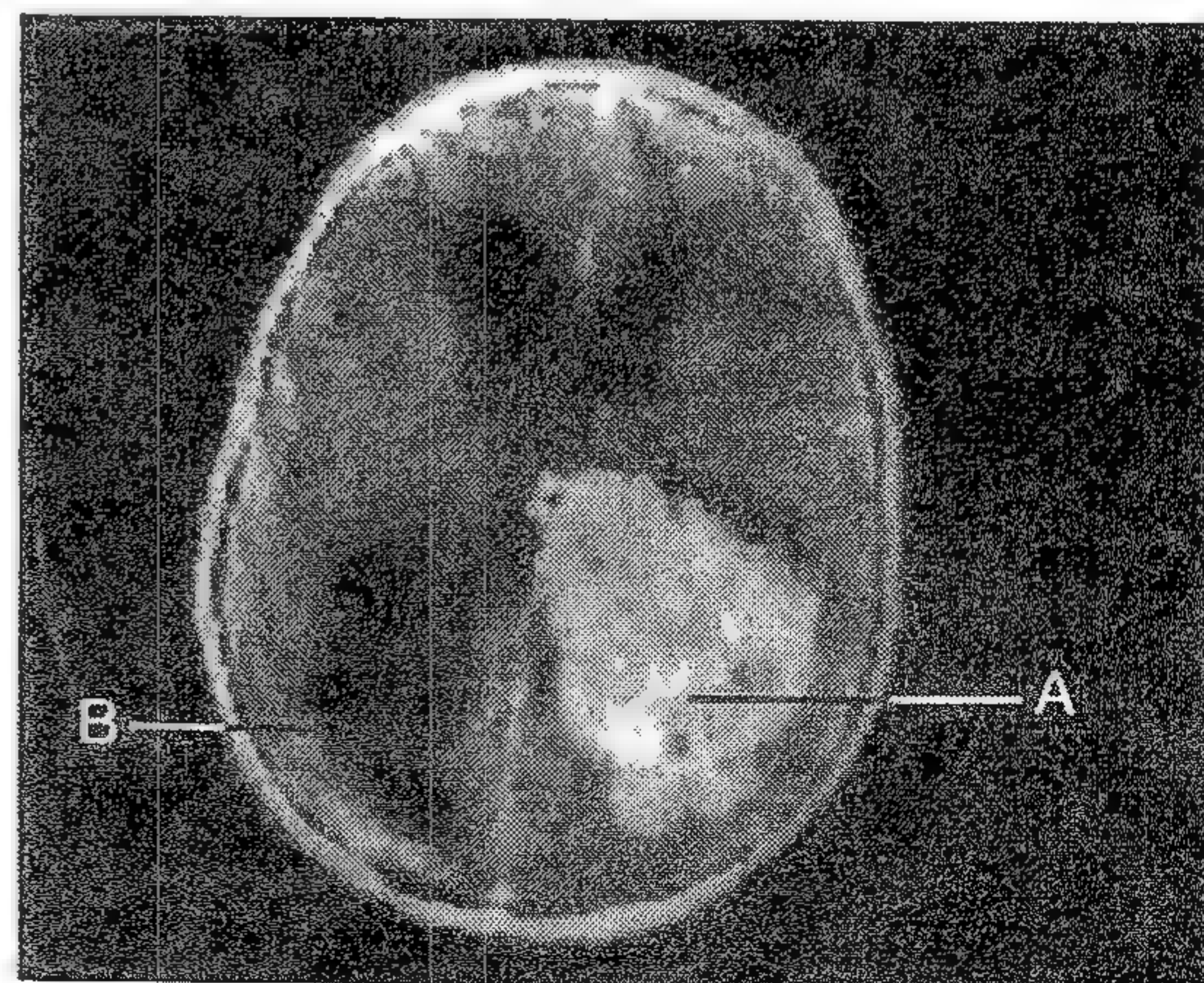


Fig. 12.3. CT cu contrast ilustrând un papilom de plex coroid mare în ventriculul lateral drept (A). Hidrocefalia asociată (B).



## Ganglioneuroamele și ganglioglioamele

Sunt tumori rare, bine delimitate, care apar mai ales la copii, predominant pe planșeul ventriculului III. Pot conține un amestec de celule de două tipuri, provenite din componente neuronale și astrocitare înconjurate de un țesut conjunctiv fibros; pot fi parțial chistice. Nu au manifestări clinice și nu au tendință la recidive dacă sunt extirpate.

## Colesteatoamele

Sunt dezvoltate din resturi epiteliale care conțin incluzii embrionare încorporate în straturi mai profunde. Sunt incluse aici și chisturile dermoide și epidermoide. Chisturile epidermoide au o capsulă conjunctivă subțire și conțin un material bogat în colesterol provenit din dezintegrarea cheratinei celulelor epiteliale descumate. Chisturile dermoide conțin foliculi, glande sebacee și glande sudoripare. Aceste tumori rare sunt localizate preferențial în unghiurile pontocerebeloase și în regiunile paraselare. Au tendință la recidivă după ablație. Deși materialul din chist este ușor de evacuat, capsula fiind subțire și foarte aderentă la numeroasele structuri învecinate, este greu de extirpat în totalitate, ceea ce face ca resturi ale ei să refacă prin descumări ulterioare conținutul chistului.

## Cordoamele

Sunt tumori care apar pe seama resturilor notocordului primitiv. Cele intracraniene apar pe clivus și pe șaua turcească. Conțin celule clare înconjurate de țesut conjunctiv trabecular și sunt în general lobulate. Pot fi invazive erodând osul din vecinătate deși esențialmente sunt benigne. Problema delicată este cea a inaccesibilității lor chirurgicale.

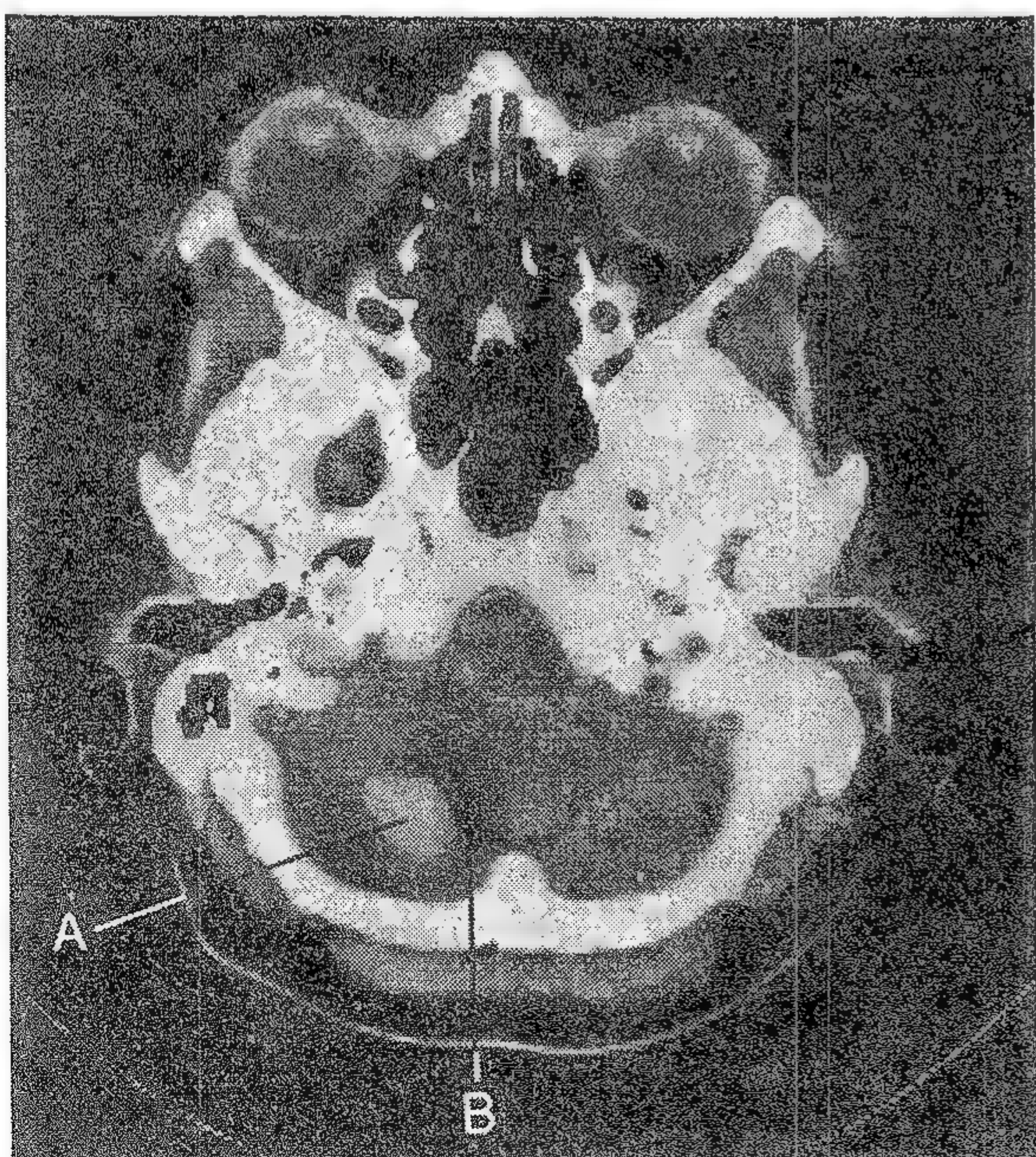


Fig. 12. 4. CT cu contrast; fosă posterioară. Nodul solid (A) cu cavitatea chistică tipică (B) ale unui hemangioblastom.

## Hemangioblastoamele

Aceste tumori sunt întâlnite la copiii mari sau la adulții tineri și sunt cel mai frecvent localizate în cerebel. Constituie 2% din toate tumorile craniene. Rar sunt localizate bulbar sau supratentorial. Multe sunt solitare, dar pot fi și asociate cu chisturi retiniene, renale sau pancreatice și cu apariție familială - boala Von Hippel-Lindau. Hemangiomele sunt uneori tumori solide dar mult mai frecvent sunt chistice, conținând un mic nodul mural atașat peretelui intern al chistului (fig. 12.4). Fluidul chistului este galben auriu, iar nodulul solid este roșu. Nodulul conține multiple vase capilare, fibre de reticulină și celule clare. Originea lor este incertă, dar ele sunt considerate a fi tumori vasculare. Sunt în general formațiuni benigne, iar leziunile solitare nu recidivează dacă extirparea a fost completă. Formele familiale au tendință mai accentuată la recidivare. Uneori aceste tumori sunt asociate cu producție de eritropoetină ectopică și policitemie.

## Tumorile de glomus jugular

Acestea sunt neoplazii foarte rare, care apar din structuri adventiciale ale glomusului jugular. Tumoarea se dezvoltă în urechea medie și poate să se manifeste ca o leziune vasculară pulsatilă care apare în meatul auditiv extern. În aproape 1/2 din cazuri, creșterea tumorală are loc spre fosa posterioară și se manifestă ca o leziune expansivă de unghi pontocerebelos. Tumoarea este similară cu cea a glomusului carotidian cu celule mari, clare, cuprinse într-o structură de țesut conjunctiv, cu o vascularizație foarte bogată. Poate secreta serotonină.

## Limfoamele cerebrale

Sunt tumori inițial identificate ca sarcoame cu celule reticulare și microglioame și recunoscute astăzi ca fiind limfoame ale sistemului nervos central. Ele pot fi primare sau secundare. Astăzi sunt întâlnite mai frecvent și apar mai ales la pacienții imunodeprimați. Nu pot fi diferențiate de alte forme de tumori intracraniene prin examen CT sau RMN, ceea ce conferă suficiente argumente pentru obținerea unor diagnostice histologice chiar în cazurile cu prognostic considerat sumbru.

Celulele microgliale sunt corespondentele din sistemul nervos central ale sistemului monocite/fagocite și în creier nu există tumori care să reprezinte acest sistem.

## Metastazele intracraniene

Deși în practica neurochirurgicală incidența neoplasmelor intracraniene secundare este de numai 4,5 % din toate tumorile intracraniene, acest tip de tumori reprezintă aproximativ 25% din totalul tumorilor intracraniene găsite în studii necropsice. Ele se pot dezvolta în oasele craniului sau în oricare din structurile intracraniene. Deși apar cel mai frecvent la nivel emisferic sau în cerebel, ele pot apărea și la nivelul trunchiului cerebral, meningelor sau al nervilor cranieni. De obicei, sunt multiple (fig. 12.5), variabile ca mărime și bine circumscrise, dar diferențierea între tumoare și creierul din jur nu este întotdeauna clară. Sunt leziuni tumorale variabile în consistență și grație examinărilor CT s-a constatat că hemoragiile intratumorale sunt mult mai frecvente decât s-a crezut altădată. Aspectul celularității depinde de sursa primară, dar originea tumorilor mai anaplastice



sau a celor cu necrozare severă centrotumorală este mai greu de stabilit histologic. Cele mai frecvente neoplasme primare metastazante pentru creier sunt cancerul bronșic și de sân, urmate de melanoamele maligne, carcinoamele renale și carcinoamele de tub digestiv. Carcinomul tiroidian, deși rar, metastazează în creier. Retinoblastomul copilului poate infiltra spațiul subarahnoidian la fel ca depozitele leucemice sau limfomatoase. Limfomul malign și melanomul pot fi văzute ca neoplasme primare intracraniene. Infiltrațiile meningelor de către carcinoame, leucemii și limfoame pot produce o meningită malignă, deseori asociată cu paralizii de nervi cranieni inferiori, măturie a infiltrării bazale din jurul trunchiului cerebral.

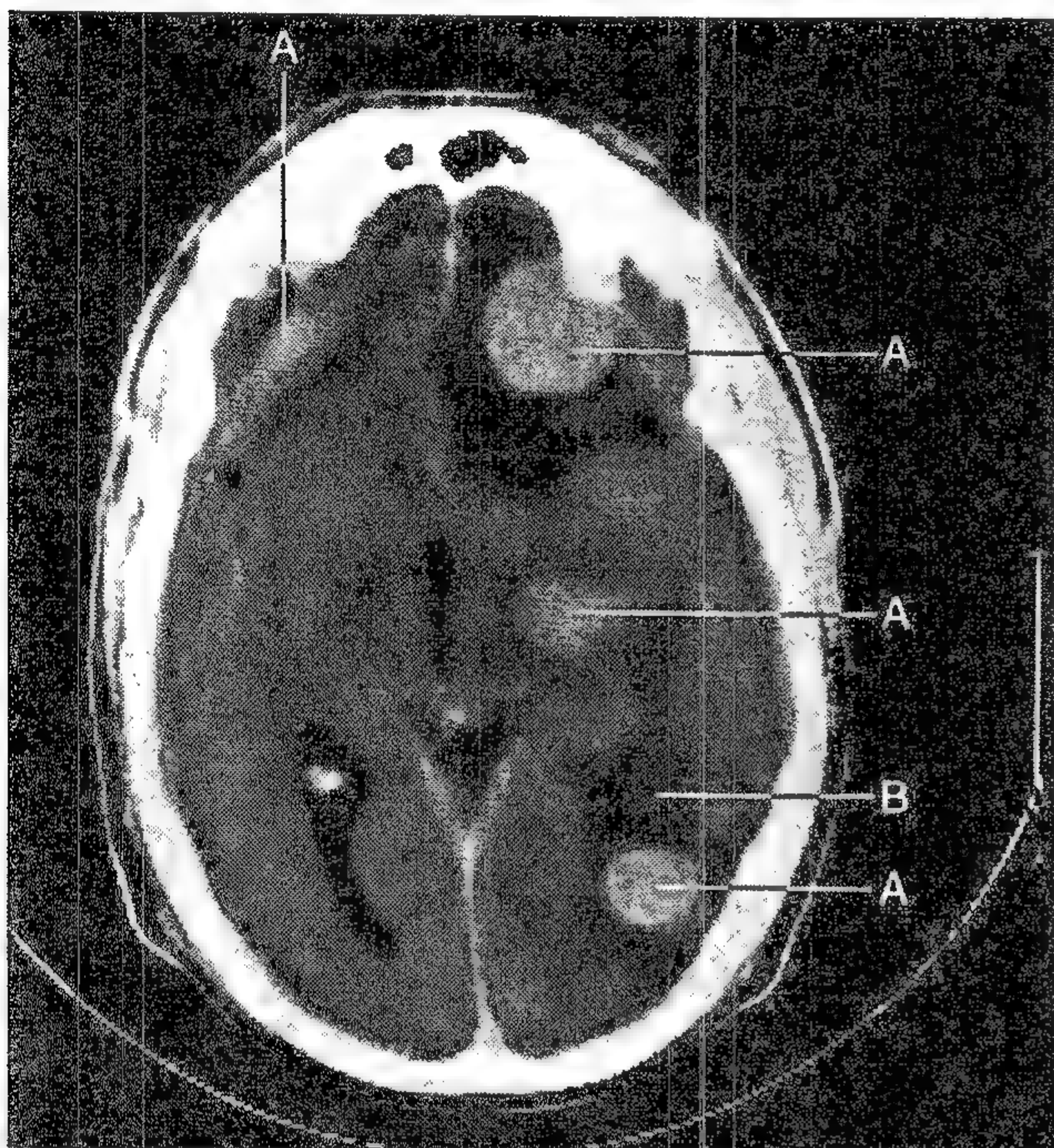


Fig. 12.5. CT cu contrast. Metastaze multiple (A), fiecare înconjurată de edem cerebral (B).

## Fiziopatologie

Efectele oricărei leziuni expansive intracraniene în progresie depind de caracteristicile morfologice ale acesteia, de rata (rapiditatea) creșterii sale, de localizarea sa, de structurile cerebrale comprimate, deplasate sau invadate, de capacitatea de a produce edem cerebral și de deplasarea sau obstrucția componentelor lichidiene intracraniene (sanguine sau LCR). Aceste efecte pot fi localizate, generalizate sau combinate.

Infiltrarea sau compresia unor structuri cerebrale normale din proximitatea tumorii produc deficite neurologice. Iritația unor structuri emisferice poate produce epilepsie, iar infiltrarea durei poate determina apariția durerii și a iritației meningeale. Creșterea masei tumorale în cavitatea craniană inextensibilă va determina hipertensiune intracraniană. Dintre toate efectele enumerate, cel din urmă este și cel mai important pentru că este capabil de deteriorări ireversibile și rapide care pot precipita o evoluție nefavorabilă.

În scop practic, cavitatea craniană poate fi considerată o cutie rigidă conținând trei elemente importante: parenchimul cerebral, lichidul cefalorahidian și sânge. Creșterea în volum a

oricărei componente de mai sus va determina creșterea presiunii intracraniene care, inițial, poate fi mascată de mecanisme compensatorii. De exemplu, o tumoră lent crescătoare poate contribui la creșterea în volum a conținutului cranian care poate fi compensată prin reducerea în volum a LCR evacuat din ventriculii laterali și din cisternele bazale comprimate. În mod clar, mecanismele compensatorii vor fi mai eficiente dacă factorii care cresc presiunea intracraniană acționează lent și progresiv. Curba presiune/volum a presiunii intracraniene nu este liniară ci exponențială, astfel încât efectele creșterii volumului datorată unei tumori lent crescătoare pot fi compensate mult timp fără riscuri deosebite. Apoi se ajunge la un punct critic, la care reducerea volumului LCR, deplasarea structurilor cerebrale și, poate, reducerea perfuziei cerebrale nu mai pot fi eficiente pentru o menținere a presiunii intracraniene la valori acceptabile. De la acest punct critic, chiar mici creșteri de volum vor produce creșteri substanțiale ale presiunii intracraniene.

O dată cu creșterea leziunii expansive, apar și alte fenomene care sunt semnificative pentru buna desfășurare a funcțiilor cerebrale și care pot anunța o deteriorare clinică rapidă (fig. 12.6 și fig. 12.7). Deplasările axiale ale creierului la nivelul marii găuri occipitale însoțite de hernieri în canalul spinal al amigdalei cerebeloase sunt aspecte obișnuite întâlnite în tumorile de fosă posterioară. Termenul de herniere este folosit și pentru deplasările axiale sau laterale ale creierului la nivelul hiatusului tentorial. O tumoră emisferică unilaterală poate deplasa transtentorial partea mediană ipsilaterală a lobului temporal (uncusul). Deplasarea laterală a creierului spre partea sănătoasă, combinată cu hernierea unculusului, poate împinge pedunculul cerebral contralateral spre marginea liberă a tentoriului. Conducerea nervoasă prin fibrele pedunculului comprimat suferă, determinând apariția unui fals semn de localizare manifestat prin hemipareză ipsilaterală (fenomenul Kernohan). Hernierea transtentorială a unculusului, secundară deplasării laterale a masei emisferei tumorale, poate comprima nervul oculomotor pe ligamentul petroclinoidian, nerv care poate fi, de asemenea, întins de către artera cerebrală posterioară (sau de ramuri ale acesteia) obligată să se deplaseze caudal. Toate aceste acțiuni asupra nervului oculomotor vor determina apariția midriazei fixe, care poate fi reversibilă într-un stadiu precoce, dar care poate fi ireversibilă dacă vascularizația nervului devine inefficientă.

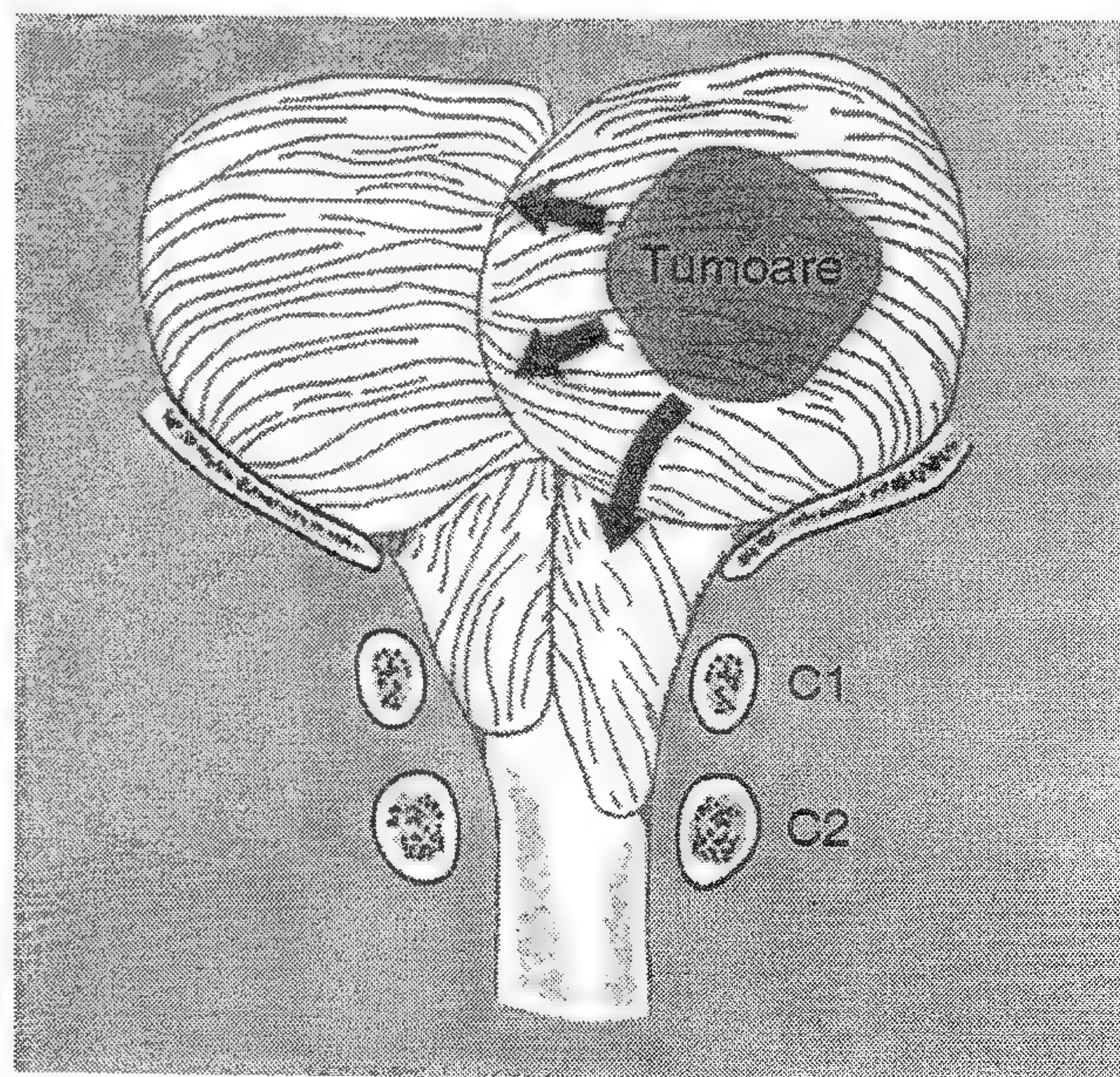


Fig. 12.6. Hernierea amigdalelor cerebeloase. (Reproduse după Jefferson, *Oxford Textbook of Medicine*, 1st ed.).



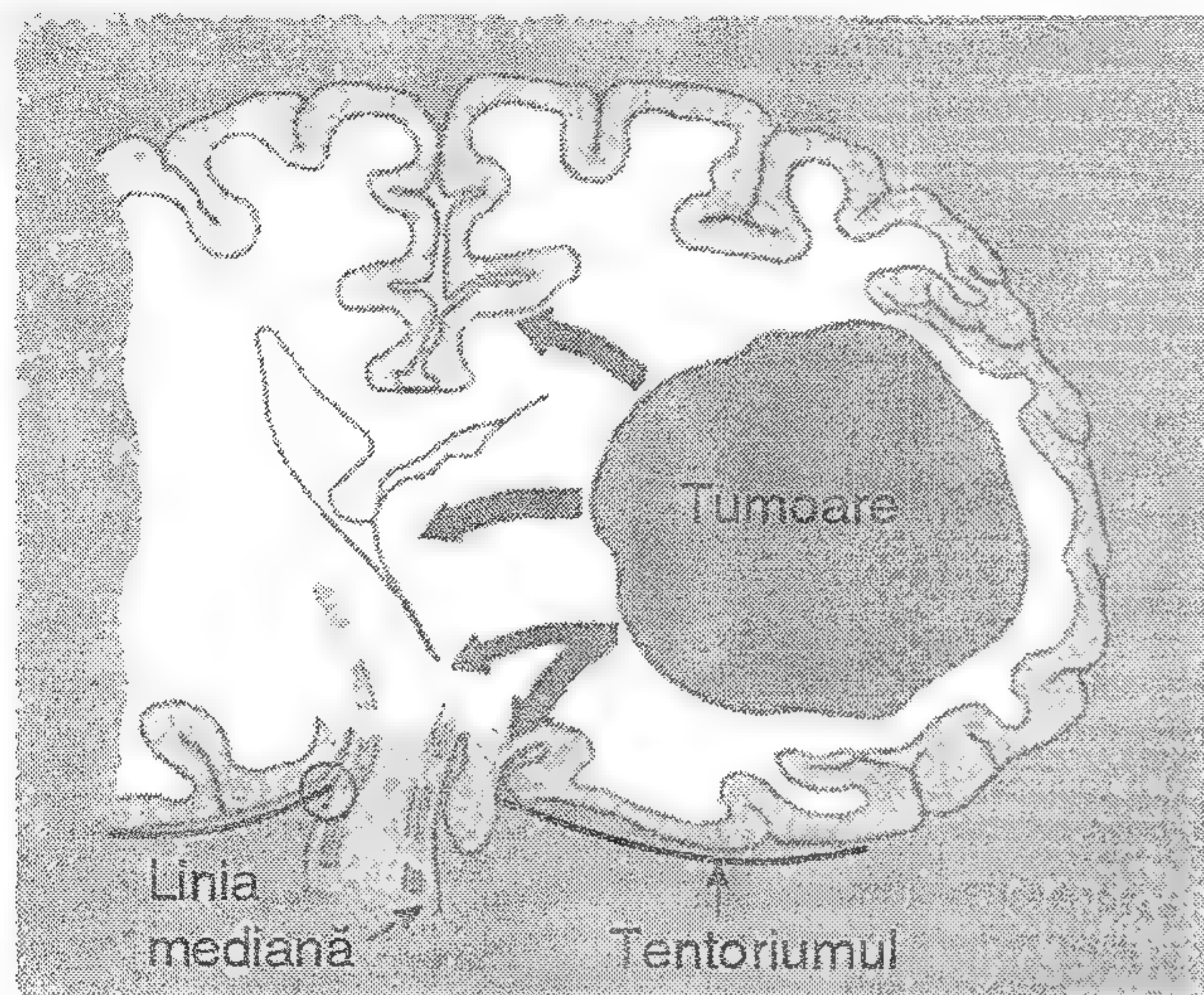


Fig. 12.7. Diagrama aspectului inferior al creierului cu o tumoră de lob temporal stâng. Săgeata arată uncusul comprimând nervul oculomotor. A se nota, de asemenea, cum ramuri din artera cerebrală posterioară tracionează nervul (Reproducere după Jefferson, *Oxford Textbook of Medicine*, 1st ed.)

Tumorile supratentoriale pot apăsa pe tentorium deplasând conținutul fosei posterioare caudal, realizând și prin acest mecanism hernierea amigdalelor cerebeloase prin marea gaură occipitală. Modificările de poziție a trunchiului cerebral exercită tracțiuni asupra vaselor care îl irigă, ceea ce determină apariția la acest nivel a unor leziuni secundare ischemice sau hemoragice care pot fi fatale. Hernierile incipiente transtentoriale sau amigdaline generează dezechilibre între presiunile supra- și infratentoriale sau între presiunile infratentoriale și spinale care pot avea efecte catastrofale. De aceea, puncțiile lombare trebuie strict interzise înaintea excluderii unor leziuni tumorale, această manevră putând debalansa echilibrele de presiune precar stabilite.

Edemul papilar este expresia presiunii intracraniene crescute și se realizează prin pătrunderea LCR cu presiune crescândă prin teaca nervului optic. Totuși, tumori foarte mari dar lent crescătoare nu sunt totdeauna însoțite de edem papilar demonstrabil. Acest fapt ar putea să aibă legătură și cu permeabilitatea tecii nervului optic pentru LCR. Edemul papilar va fi absent în cazul în care a apărut atrofia optică (numită poststază).

Presiunea intracraniană crescută prelungită determină eroziuni ale unor structuri osoase de la baza craniului, așa încât pacienții ajunși în astfel de situații pot avea rinoree cu LCR sau pot face meningite. Eroziunea extensivă a fosei hipofizare poate apărea mai ales în hidrocefaliile severe, când apofizele clinoid posterior pot fi erodate. Presiunea intracraniană crescută și cronică poate produce eroziuni ale tăbliei interne a calvariei, determinând aspectul de "impresii digitale" vizibile pe radioscopiile simple.

## Aspecte clinice

În ciuda variabilității lor, toate tumorile intracraniene se vor manifesta prin combinații variabile a trei manifestări: presiune intracraniană crescută, deficite neurologice focale și epilepsie.

Crizele epileptice focale pot avea valoare de localizare. Deficitele neurologice vor depinde, în mare măsură, de sediul tumorii, iar hipertensiunea intracraniană depinde de volumul tumorii, edemul peritumoral și de eventuala hidrocefalie

obstructivă secundară. Tulburări mai generale, sistemice, pot să apară mai ales în cazul tumorilor secretante de hormoni hipofizari sau în bolile cerebrometastatice. Rigiditatea cefei și durerea la pacienții cu tumori intracraniene pot fi datorate fie infiltrărilor tumorale locale ale meningelor, fie hernierilor amigdalei cerebeloase.

## Presiunea intracraniană crescută

Semnele presiunii intracraniene crescute sunt cele mai sumbre manifestări ale leziunilor tumorale intracraniene, care obligă clinicianul la practicarea unor investigații urgente. Simptomele cardinale sunt durerea de cap, vărsăturile și somnolența. Durerea de cap poate să apară în orice moment al zilei, dar de obicei este matinală, trezind pacientul din somn. Acest fapt este în parte datorat creșterii presiunii parțiale a  $\text{CO}_2$  în sânge, care determină vasodilatație, factor care crește presiunea intracraniană. Durerea de cap este accentuată în poziția aplecată sau la tuse și este recunoscută ca fiind diferită calitativ de durerea de cap prealabilă, chiar în cazul unor pacienți cu antecedente migrenoase. Durerea de cap poate fi acompaniată de vărsături, care o pot ameliora. Durerea de cap are rareori valoare de localizare, dar în general tumorile de fosa posterioară se prezintă cu dureri occipitale sau cervicooccipitale. Redoarea de ceafă acompaniată de dureri occipitale la un pacient cu suspiciune de leziune expansivă intracraniană necesită investigații imediate.

Vărsăturile apar uneori ca simptom izolat sau precedând cefalea cu luni de zile, mai ales în cazurile de tumori ale ventriculului IV.

Două simptome sumbre ale presiunii intracraniene crescute sunt scăderea acuității vizuale și deteriorarea nivelului de vigilență. Edemul papilar este prezent la numai o jumătate dintre pacienții cu tumori intracraniene. Edemul papilar cronic se poate manifesta cu mărirea petei oarbe sau cu scotoame centrale iar mai apoi, în evoluție, cu episoade de orbire tranzitorie. Aceste episoade pot fi precipitate de tuse, alte eforturi fizice sau poziții aplecate. Presiunea intracraniană crescută prelungită poate produce pierderea vederii, o dată cu instalarea atrofiei optice.

În stadiile precoce, modificările nivelului de conștiență pot fi observate de rude sau prieteni, ele manifestându-se prin apatie, oboseală și somnolență. Grade mai severe de hipertensiune intracraniană asociată cu distorsiuni ale trunchiului cerebral și cu hernieri ale amigdalelor cerebeloase sau tentoriale pot duce la deteriorări dramatice ale stării de conștiență, stare care necesită o atenție medicală crescută.

La copiii mici, presiunea intracraniană crescută poate determina alterarea stării generale, apatie, atitudini care sugerează durerea de cap, vărsături și, de asemenea, proeminența fontanelor neînchise încă sau creșterea circumferinței craniului. La copiii mai mari pot să apară dehiscente de suturi între oasele craniului, iar la percuția capului se poate percepe un sunet de "ulcior crăpat".

## Deficite neurologice focale

Ele depind de tipul de tumoră și de sediul intracranian al acesteia. Aici vor fi descrise numai unele sindroame specifice asociate celor mai frecvente tumori intracraniene.

În general, leziunile expansive ale emisferelor cerebrale, situate frontal, vor produce modificări mentale și comportamentale, iar cele care afectează lobul frontal posterior vor produce și hemipareze contralaterale; leziunile expansive parietale vor produce tulburări de sensibilitate contralaterale de tip cortical și hemianopsie homonimă; leziunile expansive temporale vor produce tulburări ale memoriei, ale afectivității, uneori hemianopsii sau



cvadrananopsii și tulburări de vorbire de tip afazic în leziuni ale ariilor temporoparietale sau temporofrontale din emisfera dominantă. Tumorile de trunchi cerebral se manifestă prin tulburări ale oculomotilității, echilibrului și de motilitate. Leziunile din emisferele cerebeloase vor determina apariția ataxiei membrelor iar cele cerebeloase mediane vor determina apariția mersului ataxic. Tumorile care comprimă sau invadează căile vizuale vor produce tulburări ale vederii și tulburări de câmp vizual. Tumorile situate în unghiul pontocerebelos vor determina compresie asupra trunchiului cerebral și a cerebelului împreună cu afectarea nervilor cranieni V, VII, VIII și uneori X. Tumorile frontale sau de lob temporal anterior din emisfera nondominantă și cele din treimea anterioară a corpului calos sau din ventriculi pot să se manifeste numai prin semne de hipertensiune intracraniană fără deficite neurologice focale. Leziunile bifrontale pot determina apariția unei deteriorări intelectuale cu pierderea memoriei și cu incontinență urinară, iar cele care implică ventriculul III și hipotalamusul pot produce modificări hormonale și metabolice, dar și alte modificări induse de posibila apariție a hidrocefaliei obstructive.

Două tehnici ale examenului neurologic obiectiv pot fi ignorate sau pot fi prost puse în practică de către clinicienii mai puțin experimentați: testarea simțului mirosului și examinarea câmpului vizual. Există, probabil, mulți pacienți diagnosticați ca având o simplă demență și care de fapt suferă de meningiom de șanț olfactiv la care a fost omisă testarea simțului mirosului. Acesta poate fi pierdut și în cazul tumorilor extrinseci care invadează baza fosei craniene anterioare.

Exceptând efectul edemului papilar, vederea poate fi afectată când masa tumorală comprimă nervul optic sau chiasma optică și când întrerupe parțial sau în întregime radiațiile optice. Clasic, leziunile chiasmatică produc hemianopsie bitemporală dar, luând cazurile cele mai frecvente, deficitul de vedere este asimetric, producând tulburarea clară de câmp vizual la un ochi în timp ce la celălalt sunt necesare testări rafinate pentru decelarea anomaliilor de câmp vizual. Când sunt lezate radiațiile optice, sunt afectate hemicâmpul nazal la un ochi și hemicâmpul temporal la celălalt (hemianopsia homonimă contralaterală). Leziunile temporale afectează mai ales cvadrantul superior contralateral iar cele parietale – cvadrantul inferior contralateral. Deficitul de vedere poate fi surprinzător de mare fără ca pacientul să realizeze existența acestuia; de exemplu, pierderea totală a vederii la un ochi rămâne ignorată până când apar, din anumite motive, tulburări de vedere la ochiul celălalt sau când prin tulburări ale câmpului vizual bolnavul face un accident de circulație rutieră. Determinarea acuității vizuale și a tuburărilor de câmp vizual sunt greu de stabilit la copii.

Tumorile mezencefalice pot produce modificări complexe ale mișcărilor globilor oculari (paralizii oculare internucleare). Paralizia izolată de nerv III poate fi nucleară, dar este mai frecvent tronculară când este determinată de hernierea uncală. Paralizia de nerv VI poate fi uni- sau bilaterală, având rareori valoare de localizare. De obicei, această paralizie este un efect secundar al creșterii presiunii intracraniene, când deplasarea creierului comprimă nervul pe artera cerebeloasă anteroinferioară. Tumorile pineale comprimă mezencefalul dorsal, ceea ce determină abolirea posibilității de a privi în sus și, de asemenea, reacții pupilare anormale (sindromul Parinaud).

Tulburările nervului V se manifestă cu dureri sau parestezii ale feței pe teritoriul uneia sau mai multor ramuri ale rădăcinii senzitive. Locul de elecție al tumorilor care afectează nervul V este în regiunea punții, cel mai frecvent fiind vorba de schwannoame sau meningioame de unghi pontocerebelos. Uneori, tulburări de

sensibilitate și motorii trigeminale sunt observate împreună în leziunile tumorale pontine.

Leziunile periferice ale nervului facial sunt deseori asociate unor leziuni tumorale ale bazei craniului, dar cele mai frecvente afectări ale nervului facial sunt cele centrale, care apar în tumori emisferice cu invazia capsulei interne. Schwannoamele acustice pot, deseori, întinde nervul facial dar parezele faciale de tip periferic constituie un semn neurologic foarte tardiv.

Cea mai mare parte a schwannoamelor nervului VIII apar pe componenta vestibulară a acestuia, prezentând clinic hipoacuzie senzorieurală unilaterală (a se vedea și subcapitolul 3.5). Răspunsul vestibular caloric este diminuat sau scăzut (apa rece instilată în conductul auditiv extern stimulează în mod normal canalul semicircular lateral, ceea ce produce nistagmus cu componenta rapidă de partea opusă instilării). Extinderea în jos a tumorii poate afecta nervii cranieni IX și X, extinderea posterioară afectează cerebelul cu apariția ataxiei membrelor sau a trunchiului, iar extinderea medială poate comprima nervul cranian V și trunchiul cerebral, traduse clinic prin tulburări ale sensibilității feței și semne de suferință de fibre lungi. Tumorile de nerv acustic sunt observate mai ales la persoane de vârstă înaintată, la care demența, surditatea și ataxia sunt atribuite uneori altor suferințe.

Nervii cranieni XI și XII sunt afectați de tumori ale bazei craniului, cum ar fi cordomul sau alte tumori mari ale fosei posterioare care se extind spre foramen magnum.

## Epilepsia

(a se vedea și subcapitolul 4.1)

Neoplaziile intracraniene supratentoriale furnizează 10% din epilepsiile cu debut tardiv (după vârsta de 25 ani). Diagnosticul de tumoare trebuie totuși avut în vedere, mai ales în cazul epilepsiilor focale în care se observă modificări ale caracterelor crizelor. Epilepsiile apar în 30% din cazurile cu tumori supratentoriale, iar tipul de criză poate da unele indicații cu privire la locul și natura tumorii. Crizele olfactive și gustative implică existența unei tumori a lobului temporal medial, în timp ce atacurile focale, mai ales de tip senzitiv cu debut crural, îndreaptă atenția către un meningiom parasagital (de coasă a creierului). Uneori, crizele aparent idiopatice pot preceda cu ani de zile alte simptome sugestive pentru tumori intracraniene și oferă astfel cheia adevăratei istorii naturale a leziunii tumorale. Acesta este mai ales cazul oligodendrogliomelor. În astrocitoamele maligne rapid crescătoare, intervalul de timp dintre apariția crizelor și apariția altor semne neurologice focale determinate de tumoare, poate fi de numai câteva săptămâni.

## Alte simptome și semne

Când apar modificări comportamentale sau tulburări ale memoriei, istoricul trebuie obținut de la rudele sau prietenii pacienților și nu de la aceștia, care pot furniza date false. Modificările pot fi deseori ignorate de pacienți. Apropiatii pacientului pot relata date mai exacte despre modificări psihice recente ca agresivitate, apatie, negativism, lipsă de cooperare sau tulburări de memorie. Afazia expresivă poate fi luată în mod greșit drept confuzie, iar afazia receptivă drept surditate, de unde derivă importanța folosirii unor teste clinice simple pentru diagnosticul diferențial.

Tulburări sistemice mai generalizate pot fi observate la pacienții cu metastaze cerebrale la care unele semne pot fi în relație cu neoplasmul primar. Adenoamele hipofizare nesecrete



și craniofaringioamele pot produce hipopituitarism, în timp ce tumorile hipofizare secretante pot determina apariția acromegaliei și gigantismului sau hiperprolactinemiei cu infertilitate, galactoree și amenoree. Pinealoamele sunt uneori asociate cu pubertatea precoce, iar leziunile hipotalamice (de exemplu craniofaringiomul) pot produce diabet insipid, hiperfagie și tulburări ale termoreglării.

## Diagnosticul diferențial

Simptomele tumorilor intracraniene au, de obicei, debut foarte lent, astfel că majoritatea diagnosticelor diferențiale se fac cu suferințe care determină creșterea presiunii intracraniene asociată cu apariția semnelor neurologice progresive și cu crize, și mai puțin cu boli cu debut brusc, cum ar fi cele ale patologiei cerebrovasculare. Totuși, sunt meningioame cu debut fluctuant, care pot mima un atac ischemic tranzitor sau un ictus incomplet constituit. Diagnosticul diferențial al tumorilor intracraniene se face cu: hematomul subdural cronic care nu întotdeauna este precedat de un traumatism craniocerebral și de multe ori se manifestă numai prin fluctuații ale nivelului de conștiență; infarctele cerebrale; tromboza venelor corticale; hipertensiunea intracraniană benignă care apare mai ales la femei tinere și se manifestă cu dureri de cap, edem papilar, pareză de nerv cranian VI dar fără somnolență; abcese cerebrale asociate în mod obișnuit cu infecții sinuzale, otice sau cu boli congenitale de inimă; encefalitele cu herpes simplex; bolile granulomatoase incluzând goma sifilitică sau tuberculoza; diverse hidrocefalii, altele decât cele asociate cu tumori (de exemplu stenoza apeductală). Pacienții deja cunoscuți cu afecțiuni maligne, având localizări extracerebrale și care au simptome neurologice, vor fi obligatoriu investigați pentru prezumtive metastaze cerebrale.

## Investigații

Rapiditatea progresiei simptomelor va determina urgentarea investigațiilor cu internarea în spital dacă acest lucru se consideră necesar. Investigațiile neradiologice vor include campimetria în cazul suspectării compresiilor de nervi sau chiasmă optică, teste vestibulare calorice, audiometrie, potențiale evocate de trunchi cerebral în cazul suspectării unei tumori de nerv acustic, examinări paraclinice endocrinologice în cazurile suspecte de adenoame hipofizare, teste serologice și hematologice pentru excluderea sifilisului și a altor infecții bacteriene.

Electroencefalografia are un rol limitat în diagnosticul tumorilor cerebrale. Ea poate fi utilă în unele cazuri de epilepsie focală și împreună cu înregistrări sfenoidale poate fi valoroasă în diagnosticul crizelor de lob temporal la copil. În aceste cazuri, ea poate decela existența crizelor monofocale în lobul temporal mezial și poate oferi indicații în legătură cu oportunitatea efectuării lobectomiei temporale sau a hipocampectomiei.

Radiografia pulmonară este obligatorie în toate cazurile suspecte de tumori intracraniene pentru a exclude neoplasmul primar pulmonar sau tuberculoza.

## Radiografiile de craniu

Radiografiile simple de craniu pot arăta semne ale presiunii intracraniene crescute atât la adulți cât și la copii (eroziunea dorsului selar, impresiuni digitale, dehiscentă de suturi). Calcificările sunt observate în oligodendroglioame, în aproape toate cazurile de craniofaringiom al copiilor și la o jumătate din

cele ale adulților. Calcificarea glandei pineale la copil este sugestivă pentru tumoarea pineală. Tumorile unilaterale misferice ale adultului pot deplasa o glandă pineală calcificată.

Hiperostoza sau eroziunea osoasă pot să apară în proximitatea meningioamelor iar schwannoamele de nerv acustic pot eroda meatul auditiv intern. În acest ultim caz este indicată tomografia sau RMN de stâncă temporală.

## Scintigrafia cerebrală

Această investigație este azi rareori utilizată. Deși poate să vizualizeze 50–75% din neoplaziile supratentoriale, metoda este de mică valoare pentru cele subtentoriale.

## Rezonanța magnetică nucleară și tomografia axială computerizată

Deși RMN nu pare probabil să înlocuiască complet CT, în investigația tumorilor intracraniene ea este de mare valoare, mai ales în vizualizarea metastazelor cerebrale multiple și mici, a tumorilor de bază de craniu, în diferențierea tumorilor de leziuni de demielinizare și în decelarea masei tumorale din interiorul unei zone de edem. Actualmente, RMN este investigația de elecție preoperatorie pentru tumori intracraniene, deși uneori este util de avut atât imagini RMN cât și imagini CT. Pentru vizualizarea bună a tumorilor intracraniene, RMN se ponderează atât în  $T_1$  cât și în  $T_2$ , iar creșterea de contrast cu gadolinium este în mod particular utilă în diagnosticul meningitelor maligne (fig. 12.8).

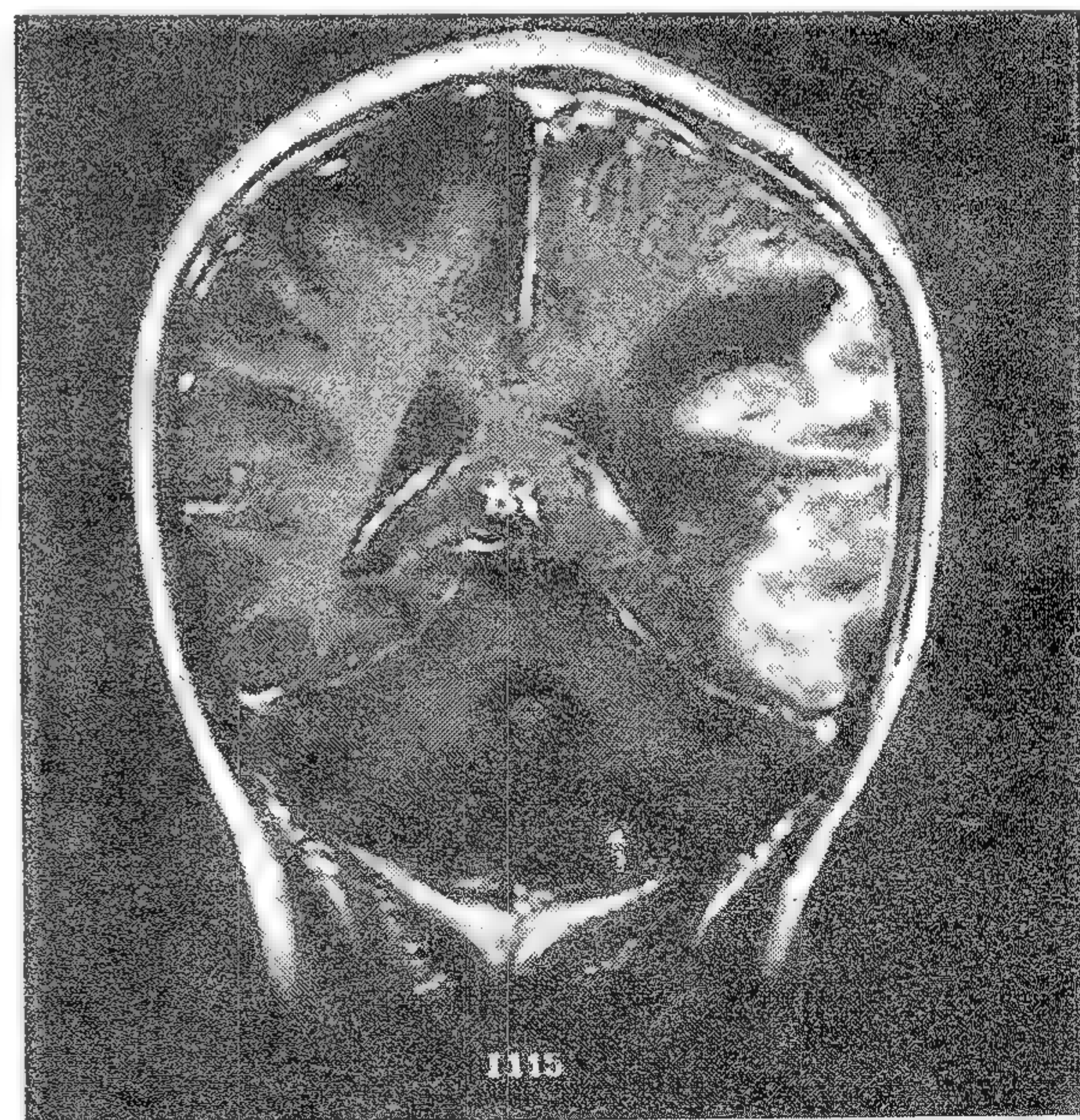


Fig. 12.8. RMN coronală contrastată cu gadolinium care arată o tumoare emisferică întinsă înconjurată de edem cerebral și cu infiltrare meningeală.

Chiar dacă RMN este accesibilă, unii pacienți nu pot fi supuși acestei investigații din cauza claustrofobiei, a antecedentelor neurochirurgicale cu inserție de materiale metalice (de obicei clipsuri de tip vechi folosite pentru tratamentul anevrismelor) sau a pacemaker-urilor cardiace. RMN este mai puțin utilă în diferențierea hemoragiilor intratumorale de hematoamele intracerebrale primare.

CT cu substanță de contrast decelează peste 95% din tumorile intracraniene cu o rezoluție de aproximativ 2 mm, depinzând de densitatea tumorală în comparație cu țesutul cerebral



învecinat. CT poate arăta dacă tumoarea este solidă sau parțial chistică și, de asemenea, arată deplasarea laterală produsă de tumoare sau de edemul peritumoral. Mărimea tumorii nu este întotdeauna fidel redată și pot apărea uneori dificultăți de diferențiere între gliomele infiltrative și edemul cerebral peritumoral. Tumorile produc, deseori, hiperemii periferice reactive iar când neoplasmul este parțial necrotic apare o imagine circulară hiperdensă, înconjurând un centru hipodens. În aceste împrejurări este imposibil de diferențiat prin CT o tumoare de un abces cerebral, diferențiere posibilă prin RMN. În fine, atât CT cât și RMN pot vizualiza prezența hidrocefaliei obstructive asociată tumorilor cerebrale.

Angiografia cerebrală

Înainte de apariția CT, angiografia era metoda de elecție utilizată în diagnosticarea paraclinică a tumorilor cerebrale. În momentul de față, este utilizată ca metodă asociată altor metode moderne neuroimagistice pentru excluderea malformațiilor arteriovenoase, este utilizată pentru embolizarea preoperatorie a unor tumori puternic vascularizate și ca investigație preoperatorie pentru decelarea arterelor de vascularizație a tumorii și a relațiilor acestora cu structurile vasculare de vecinătate mai importante. Dacă RMN nu este accesibilă, atunci faza venoasă a angiografiei poate fi utilă în stabilirea planului operator pentru ablația meningioamelor parasagitale care pot implica sinusul sagital.

Tratament

Cu excepția cazurilor la care vârsta sau condiția fizică precară exclud operația, cele mai multe tumori intracraniene vor necesita o formă sau alta de intervenție neurochirurgicală, fie pentru obținerea unor detalii histologice, fie paliative, pentru controlul crizelor sau al simptomelor neurologice, fie curative, cu ablația completă a tumorii. Pentru tumorile maligne, intervenția neurochirurgicală este deseori asociată cu radioterapia (tabelul 12.3). Tratamentul medical este de susținere sau simptomatic sau cu agenți antitumorali specifici.

Tratamentul de urgență

Principalele tulburări asociate tumorilor intracraniene care necesită investigații și tratament de urgență sunt presiunea intracraniană crescută, mai ales cea asociată cu tulburări ale conștienței și/sau scăderea acuității vizuale și crize epileptice. Crizele vor fi întrerupte cu 10 mg diazepam administrat intravenos, iar în caz de eșec cu 10 ml paraldehidă injectată intramuscular (doza pentru adult). Stabilirea cauzei creșterii presiunii intracraniene este importantă și mijloacele cele mai certe în acest scop sunt RMN sau CT. Hipertensiunea intracraniană datorată tumorii și edemului peritumoral poate fi redusă prin administrarea intravenoasă de furosemid sau de manitol 20% (200 ml în aproximativ 15 minute). Dexametazona în doze de 12–16 mg poate fi, de asemenea, utilă în cazuri extreme.

Tabelul 12.3. Tratamentul și prognosticul celor mai frecvente tumori intracraniene

Tumoarea	Metoda chirurgicală cea mai obișnuită	Efectul radioterapiei	Prognosticul
Glioblastomul	Biopsie sau ablație parțială	Minim	Supraviețuiri pe un an în mai puțin de 20% din cazuri
Astrocitomul	Biopsie sau ablație parțială; decompresie	Variabil, în medie eficiență în 10% din cazuri	Supraviețuiri de 5 ani la aproximativ 50% din cazuri
Oligodendrogliomul	Biopsie sau ablație subtotală	Indicată în recurențe	Supraviețuiri de 10 ani la 55% din pacienți
Astrocitomul cerebelos chistic	Ablație completă	Efecte modeste	Tendință la malignizare
Ependimomul	Ablație radicală posibil asociată cu șunt	În general nu se folosește	Peste 70% din cazuri nu au recurențe
Meduloblastomul	Ablație radicală posibil asociată cu șunt	Variabil, probabil sensibil	Supraviețuiri de 5 ani în 40–50 % din cazuri
Hemangioblastomul	Ablație radicală posibil asociată cu șunt	Iradieră întregului nevrax îmbunătățește prognosrticul	Supraviețuire de 1 an în medie; cifrele recente net mai favorabile
Meningiomul	Ablație completă	În general nefolosită	Recurențe în 15% din cazuri, prognostic excelent dacă ablația este totală
Schwannomul de nerv acustic	Ablatie completă	Efect minim	Recurențe în 10% din cazurile cu ablație “completă” ocazional malignitate clară
Craniofaringiomul	Ablație completă sau subtotală	Nefolosită	Prognostic excelent în cazul ablației totale; recurențe frecvente la ablațiile subcapsulare
Adenoamele hipofizare	Microadenectomie transnazală; craniotomie transfrontală pentru tumorile supraselare; ablație totală pe cale transsfenoidală sau pe cale transetmoidală	Indicată în ablații subtotale; scade la sub 10% recurențele la 5 ani	10% recurențe la 5 ani după ablație totală dar cu risc înalt de disfuncții endocrine
		Indicată pentru tumori invazive sau recurențe. Răspuns variabil, probabil cu beneficii	Aproximativ 12% recurențe după cură chirurgicală asociată cu radioterapie

Tabelele 12.2 și 12.3 provin din tabelele publicate în *Medicine International* și reproduse cu permisiunea Medical Education (International) Ltd.



Corticosteroizii pot fi folosiți în cazuri mai puțin urgente, de exemplu în cele la care CT a arătat o leziune tumorală intracraniană înconjurată de edem dar cu semne neurologice lent progresive. Dexametazona, 4 mg la fiecare 6 ore, produce ameliorarea simptomelor neurologice prin reducerea edemului cerebral mărind astfel siguranța actului chirurgical care va urma. În cazul dubiilor diagnostice între o leziune tumorală și un abces cerebral nu se vor administra corticosteroizi decât după tranșarea diagnosticului către cel de tumoare.

Presiunea intracraniană crescută datorată hidrocefaliei obstructive necesită drenaj ventricular realizat prin diferite proceduri sau prin șuntare ventriculară. O dată acest lucru realizat, se pot continua mai în liniște restul investigațiilor necesare pentru intervenția neurochirurgicală de elecție.

Durerea de cap puternică poate fi tratată cu codeină sau dihidrocodeină, alte analgetice opiacee fiind contraindicate datorită tendinței lor de a deprima respirația, de a scădea nivelul de conștiență și răspunsul pupilar. Vărsăturile pot fi calmate cu metoclopramid sau ciclizină.

## Tratamentul chirurgical

De câte ori este posibil, tratamentul chirurgical are drept țință ablația totală a tumorii fără ca aceasta să producă deficite neurologice. Tumorile benigne accesibile chirurgical, care nu interesează structuri cerebrale importante ca trunchiul cerebral, ganglionii de la bază sau vasele mari, sunt curabile prin excludere chirurgicală totală. Intraoperator se pun în balanță riscurile unei intervenții chirurgicale radicale, care ar putea periclita funcțiile vitale, pe de o parte, cu posibilele recurențe acceptabile de peste ani, sau a unor intervenții mai puțin radicale (deci cu lăsarea pe loc a unor mici fragmente tumorale), pe de altă parte. Tumorile la care în mod obișnuit se tentează excizia completă sunt meningioamele, chisturile coloide, neurofibroamele, schwannoamele și adenoamele hipofizare. Cele mai multe tumori supratentoriale sunt înlăturate prin craniotomie, abordarea făcându-se în raport cu sediul tumorii. Adenoamele hipofizare sunt abordate pe cale transsfenoidală, transetmoidală sau transcraniană. Adenoamele cu componentă supraselară importantă, mai ales cele asociate cu compresii chiasmatică sau de nervi optici, sunt în mod tradițional abordate prin craniotomie. Totuși, astăzi, chiar și cele mai mari adenoame hipofizare sunt eficient abordate pe cale transsfenoidală, cu rezultate mai bune atât privind prezervarea funcțiilor hipofizare cât și a riscului micșorat de epilepsie postcură chirurgicală.

Glioamele polare de lob frontal, temporal și occipital sunt curabile prin lobectomie cu o linie de excizie care să depășească limitele aparente ale tumorii apreciate la CT sau (cu exactitate mai mare) la RMN. Totuși, chiar și în aceste împrejurări examinările histologice pot arăta că tumoarea nu a fost exclusă în totalitate. Beneficiul acestor intervenții rămase paliative constă în decompresie internă și (în cazul unor tumori lent crescătoare) în remisiuni considerabile ale simptomatologiei. Lobectomia este cea mai adecvată metodă în cazul tumorilor polare cu hipertensiune intracraniană și cu puține semne neurologice focale.

Ablația completă a metastazelor cerebrale unice este adeseori satisfăcătoare. Chiar și în cazurile în care nu se poate prelungi viața, calitatea supraviețuirii este uneori remarcabilă. De exemplu, pacienți complet incapacitați datorită ataxiei și vărsăturilor determinate de o metastază cerebeloasă pot fi mult ameliorați prin excizia tumorală.

Decizia de a încerca îndepărtarea chirurgicală completă a craniofaringioamelor este uneori foarte dificilă. Aceste tumori au o mare tendință la recidivare dacă nu au fost extirpate în totalitate și cea mai mare șansă pentru bolnav este o extirpare cât se poate de completă, urmată de radioterapie. Totuși, extirparea completă este deseori urmată de disfuncții severe hipotalamice și hipofizare, cu deficite endocrine care, uneori, pot face viața intolerabilă pentru un pacient.

În mod similar, supraviețuirea îndelungată în cazurile cu meduloblastom sau cu ependimom este oferită de extirparea pe cât posibil completă a acestora, urmată de radioterapie. La aceste cazuri, încercările de excizie completă sunt limitate de riscurile de a leza structuri ale planșeului ventriculului IV; excizia completă este de dorit ori de câte ori este posibilă.

Glioamele maligne cu infiltrare difuză sunt rareori posibil de extirpat în totalitate. Scopul chirurgical este de a extirpa cât mai mult din tumoarea, fără ca intervenția să producă apariția unor deficite neurologice suplimentare. Deseori, prin operație se realizează o decompresie internă bună, ceea ce conferă avantaje teoretice ulterioare pentru o cură radioterapică mai eficientă. Decizia abordării unei extirpări subtotale depinde de vârsta și starea generală a pacientului, de consistența tumorii judecată după criterii CT sau RMN (tumorile cu componente dense mici și cu chisturi mari pot fi ușor decomprimate) și de sediul tumorii. Tumorile superficiale din emisfera nondominantă pot fi supuse unor intervenții mai radicale decât cele profunde din emisfera dominantă.

Cu ajutorul CT și RMN s-a crezut că se poate obține o precizie diagnostică suficientă pentru diferențierea neoplasmelor intracraniene între ele precum și pentru a le distinge de alte suferințe neurologice. În ciuda acestor metode de diagnostic paraclinic avansate, rămân încă dificultăți de diagnostic diferențial între abcesele cerebrale, tumorile benigne și neoplaziile maligne. Din aceste motive este de dorit în aproape toate cazurile să se obțină țesut cerebral pentru biopsie. Acest lucru se poate realiza cu ajutorul acelor de biopsie introduse prin mici orificii de trepan după metode stereotaxice sau prin craniotomie. Totuși, tumorile pot fi uneori profunde, situate în ganglionii bazali, în talamus, în trunchiul cerebral, cazuri în care chiar biopsia cu ajutorul acului poate fi periculoasă. Biopsia stereotaxică cu ghidaj CT sau RMN este astăzi cu mult mai simplă decât cea din trecut când se folosea ventriculografia cu contrast; metoda actuală este mult mai puțin riscantă și mai sigură în a obține probe din tumoare pentru examene histologice. Aceasta ar fi astăzi metoda de elecție pentru precizări preoperatorii amănunțite despre tumorile profunde și mici. Chiar și așa, biopsia stereotaxică prezintă riscuri în cazul unor tumori profunde, mai ales în cele de trunchi cerebral. În aceste cazuri pare mai rezonabilă recomandarea de radioterapie fără un diagnostic histologic sau pur și simplu urmărirea neuroimagică periodică, cu recomandarea intervenției chirurgicale numai când apare hipertensiunea intracraniană sau când riscurile evolutive ale tumorii întrec riscurile intervenției.

Alte procedee chirurgicale includ șuntările ventriculoatriale sau ventriculoperitoneale și inserția unui drenaj ventricular tempoar în cazul hidrocefaliilor obstructive asociate tumorilor de fosă posterioară sau de ventricul III. Aceste procedee pot preceda intervenția chirurgicală radicală sau pot reprezenta proceduri paliative în cazuri inoperabile. Chisturile tumorale mari pot fi uneori drenate prin dispozitive cu sistem rezervor inserate prin găuri de trepan; astfel poate fi evacuată cavitatea chistică și pot fi introduse în chist chimioterapice locale.



## Radioterapia

Cea mai utilizată metodă de iradiere a tumorilor intracraniene este administrarea radioterapiei în doze fracționate, cu durata de aproximativ 6 săptămâni, la sediul tumorii. Tehnicile îmbunătățite adoptate în ultimii ani au redus mult efectele secundare nedorite ale iradierii craniene, deși apatia, pierderea părului și tulburări cutanate de iradiație apar aproape invariabil.

Tumorile benigne sunt în general insensibile la iradiere; meningioamele benigne cu confirmare histologică și parțial extirpate nu sunt influențate de radioterapia postoperatorie. Aceasta este deseori recomandată în cazuri de meningioame maligne cu tendința de recidivare rapidă chiar după excizie completă, dar acest tratament trebuie încă studiat ca eficiență.

Tumorile cu cea mai mare sensibilitate la radioterapie sunt meduloblastoamele și germinoamele pineale. Ependimoamele și astrocitoamele chistice ale cerebelului au o sensibilitate variabilă, dar radioterapia postoperatorie este în general recomandată mai ales dacă excizia chirurgicală nu a fost completă. Meduloblastoamele, ependimoamele și germinoamele pineale sunt tratate prin iradiere ale întregului nevrax (creier și măduvă) datorită tendinței lor de diseminare pe căile lichidiene. Chiar după extirpări complete și iradiere cu doze mari, prognosticul pentru meduloblastom a fost întotdeauna considerat sumbru (aproape 30% supraviețuiri de 2 ani) dar mai recent, prin asocierea iradierii întregului nevrax, cifrele comunicate sunt mult mai favorabile (aproximativ 80% supraviețuiri de 5 ani).

Craniofaringioamele, glioamele de nerv optic și cele hipotalamice sunt în mod obișnuit iradiate, cel mai frecvent după cure chirurgicale. Tulburările induse de iradiere asupra căilor vizuale, hipofizei și hipotalamusului trebuie comparate cu riscul scăzut de recurență, mai ales în cazurile în care s-ar putea face o extirpare completă a tumorii. Radioterapia postoperatorie este recomandată în cazul adenoamelor hipofizare invazive tratate prin excizii parțiale. De asemenea, iradierea postoperatorie se recomandă postoperator pentru metastaze cerebrale provenite de la tumori primare radiosensibile.

Rolul radioterapiei în tratamentul glioamelor maligne este nesigur. S-au făcut multe studii comparative asupra eficienței radioterapiei, chimioterapiei și chirurgiei în tratamentul acestora și împotriva unor păreri contrare, nu există încă dovezi evidente că radioterapia ar crește durata vieții sau ar îmbunătăți calitatea acesteia la pacienți având glioame cu grad de malignitate înalt. La pacienții cu stare generală bună, având tumoarea susceptibilă de a fi operată, cu grad histologic I sau II, tratamentul de elecție va fi rezecția (subtotală) combinată cu radioterapie externă postoperatorie. Radioterapia postoperatorie crește cu 10% durata de supraviețuire. Prognosticul tumorilor cu malignitate crescută este mult mai puțin favorabil (vezi tabelul 12.3).

Împotriva probelor disponibile există tendința administrării radioterapiei pacienților tineri cu glioame maligne în virtutea faptului că sunt tineri, cu o stare generală bună, și cu un statut familial aparte (familie de întreținut). Fără îndoială că trebuie apreciată durata de supraviețuire iar dacă aceasta este scurtă, ar fi de preferat ca pacientul să-și petreacă restul zilelor în mijlocul familiei și nu pe culoarele spitalelor. În aceste ocazii, o discuție sinceră cu pacientul și familia este foarte importantă, iar decizia ulterioară va fi luată în comun de medic și familie.

Tehnicile neuroradioterapeutice au perspective de a progresa prin introducerea radiochirurgiei stereotactice (cu beneficii în tratamentul precoce al glioamelor mici și profunde și al malformațiilor arteriovenoase) și a iradierii cu captură de

bor/neutroni ("boron/neutron capture irradiation"). Această din urmă metodă implică rezecția subtotală a tumorii și administrarea sistemică de bor care este preferențial captat de țesutul tumoral. Restul tumoral avid de bor va fi apoi bombardat cu neutroni.

## Chimioterapia

Modele variate de chimioterapie și-au găsit locul în tratamentul leziunilor cerebrale secundare (de exemplu *cis*-platinul în tratamentul seminomului, nitrozoureele, vincristina și procarbazine în limfomul secundar), dar nu există argumente reale că, în tratamentul tumorilor primare intracraniene, chimioterapia ar putea avea un rol major.

## Prognosticul și tratamentul cronic

Prognosticul celor mai frecvente tumori intracraniene este enunțat în tabelul 12.3. Pacienții cu glioblastoame au o supraviețuire medie de 6–12 săptămâni de la prezentarea la medic. Pacienții cu tumori cu malignitate scăzută supraviețuiesc aproape 9 luni după intervenția neurochirurgicală și radioterapie, deși s-au comunicat studii cu supraviețuiri de 5 ani la 50% dintre pacienții cu tumori de gradul I.

Meningioamele aparent total rezecate sunt asociate cu recidiva de 5–10% în 10 ani care urmează operației, acest procent crescând la 20% în cazul unor reziduuri tumorale postoperatorii. Astrocitoamele cerebeloase și hemangioblastoamele au un prognostic bun după excizie completă, deși, uneori, astrocitomul cerebelos poate avea un comportament malign. Ependimomul de ventricul IV are un prognostic prost dacă nu este extirpat în totalitate; prognosticul meduloblastomului a fost deja discutat. Rata de recidive general acceptată în cazul craniofaringiomului operat radical și iradiat este de 25% în primii 5 ani postoperatori, dar unele studii arată că recidivele apar în mai puțin de 10% din cazuri. Tratamentul radical, deși crește durata de supraviețuire, înrăutățește calitatea vieții (morbidity severă). Schwannomul acustic va recidiva dacă nu este complet rezecat dar ritmul lui de creștere este lent, astfel că la pacienții în vârstă cu tumori mari poate fi preferată acceptarea riscului de recurență cu opțiunea de a face o rezecție subcapsulară. În toate celelalte cazuri se va avea în vedere rezecția radicală.

Pacienții cu tumori intracerebrale însoțite de edem cerebral mare vor primi tratament cu steroizi pre-, intra- și postoperator imediat și cu doze mai mici de steroizi în timpul iradierii. Ei vor trebui să fie avertizați asupra efectelor secundare ale tratamentului cu steroizi. Unii pacienți cu glioame maligne sau cu recidive tumorale neoperabile care au presiune intracraniană crescută, dar fără semne neurologice focale rapid progresive, pot fi, de asemenea, tratați cu dexametazonă. Totuși, tratamentul de lungă durată cu steroizi trebuie evitat pentru că el devine mai puțin eficient după câteva săptămâni.

Pacienții vor trebui sfătuiți în legătură cu unele posibile consecințe sociale ale afecțiunii lor tumorale cerebrale cu referire specială asupra capacității de a conduce autovehicule. În Marea Britanie, pacienții operați pentru tumori supratentoriale nu au drept de conducere auto timp de 1 an postoperator, chiar dacă în acest interval nu au avut crize de tip epileptic. La conducătorii auto profesioniști, licența de conducere se retrage definitiv. La pacienții cu crize de tip epileptic de cauză tumorală, permisul de conducere se suspendă pentru o perioadă care să acopere 2 ani de la ultima criză. Aceste reguli trebuie respectate cu grijă. După craniotomie pentru tumori supratentoriale, cei mai mulți chirurghi vor recomanda tratament anticonvulsivant pentru 1–2 ani.



## Bibliografie

- Blackwood, W. and Corsellis, J.A.-N. (eds.) (1976). *Greenfield's neuropathology*. Edward Arnold, London.
- Courville, C.B. (1967). *Intracranial tumours. Notes upon a series of three thousand verified cases with some current observations obtaining to their mortality*. In: *Bulletin of the Los Angeles Neurological Society* 32, Suppl. 2.
- Northfield, D.W.C. (1973). *The surgery of the central nervous system*. In: *Blackwell Scientific Publications*. Oxford.
- Teddy, P.J. (1983). *Intracranial tumours*. In: *Medicine International* 31, 1456-60.
- Weller, R.O., Swash, M., McLelland, D.L. and Scholtz, C.L. (1982). *Clinical neuropathology*. Springer Verlag, Berlin.
- Youmans, J.R. (ed.) (1982). *Neurological surgery*, (2nd. edn.), (6 vols). W.B. Saunders, Philadelphia.



# 13. Hipertensiunea intracraniană benignă

N.F. LAWTON  
(Traducerea: Virgil Apostol)

## Sinonime

Pseudotumor cerebri, hipertensiune intracraniană idiopatică.

## Definiție

Hipertensiunea intracraniană benignă este un sindrom de creștere a presiunii intracraniene care apare în absența unei tumori intracraniene sau a hidrocefaliei. Sinonimele pseudotumor cerebri sau hipertensiune intracraniană idiopatică sunt preferate pentru că nu întotdeauna evoluția acestei entități morbide este benignă. Deși rareori pune viața în pericol, creșterea presiunii intracraniene poate avea drept consecință pierderea definitivă a vederii datorată leziunilor nervului optic.

## Incidență

Hipertensiunea intracraniană benignă este o boală rară. Incidența este de aproximativ 1/100 000 în populația generală, dar poate ajunge la 19/100 000 la femeile obeze mature. Această boală este în mod sigur mai obișnuită la femei, rația față de bărbați fiind de la 3/1 până la 8/1. Deși hipertensiunea intracraniană benignă poate să apară la copii și la bătrâni, este predominant o boală a femeilor tinere, cu vârste cuprinse între 17 și 44 ani. Foarte rar, hipertensiunea intracraniană benignă este o boală familială, putând să apară la mai mult de o generație.

## Aspecte clinice

Semnele cardinale ale hipertensiunii intracraniane benigne sunt cele ale presiunii intracraniene crescute. Diagnosticul nu ar trebui pus în prezența unor manifestări neurologice de leziune focală. Există o remarcabilă conservare a stării de conștiență și a funcțiilor intelectuale, rareori întâlnită la bolnavii cu tumori cerebrale sau la cei cu hidrocefalie. Epilepsia generalizată sau focală anamnestică exclude în mod virtual diagnosticul de hipertensiune intracraniană benignă, deși în unele cazuri rare de tromboză de sinusuri venoase pot să apară crize. Conservarea funcțiilor cerebrale distinge hipertensiunea intracraniană benignă de meningoencefalitele bacteriene sau virale. Pacienții cu hipertensiune intracraniană benignă se adresează de obicei policlinicii și rareori spitalelor de urgență.

## Durerea de cap

Este cel mai obișnuit simptom și este prezentă practic în toate cazurile. Caracteristicile sunt tipice pentru durerea de cap din presiunea intracraniană crescută. Este deci generalizată, pulsatilă,

agravată de mers și de factori care determină creșterea presiunii LCR, cum ar fi eforturile, tusea sau diverse modificări ale poziției. Nu rareori, totuși, durerea de cap este ușoară și nespecifică, astfel încât ea nu poate fi diferențiată de cefaleea tensională comună. De obicei ea apare cu săptămâni sau luni înainte de prezentarea la medic. Deși până la 50% din pacienți se plâng de greață, vărsăturile matinale "în jet", tipice, sunt rare.

## Obezitatea

Este suficient de comună pentru ca să constituie o trăsătură caracteristică a hipertensiunii intracraniene benigne. Până la 90% din pacienți sunt cu surplus ponderal dar creșterile în greutate rapide, care să preceadă debutul bolii, sunt rare.

## Edemul papilar

Este un semn aproape întotdeauna prezent astfel încât examinarea fundului de ochi trebuie să fie o regulă în aceste cazuri. Edemul papilar este în mod obișnuit moderat și poate fi unilateral. Uneori este atât de discret încât pentru a fi diagnosticat trebuie făcută angiografie cu fluorescență.

Simptomul clasic al edemului papilar, care nu este specific pentru hipertensiunea intracraniană benignă, constă din eclipse vizuale tranzitorii descrise deseori de pacienți ca pete cenușii volante cu persistență de câteva secunde. Eclipsele vizuale pot fi provocate prin modificări ale poziției capului cu aplecarea în față a acestuia și a trunchiului, sau pot să apară spontan. Încețoșarea vederii poate fi persistentă, cu apariția unor scotoame deseori dependente de gradul de suferință a nervului optic. Infarctarea nervului optic poate avea ca rezultat pierderea persistentă a vederii cu instalare brutală. Eclipsele vizuale, încețoșarea vederii și/sau scotoamele, apar la 30–70% din pacienți.

## Tulburările de câmp vizual

Analiza câmpului vizual este o investigație esențială la examinarea și urmărirea în evoluție a pacienților cu hipertensiune intracraniană benignă. Cele mai obișnuite defecte de câmp vizual sunt extinderea petei oarbe, îngustarea concentrică a câmpurilor vizuale și scotoame datorate leziunilor de nerv optic. Poate exista o predilecție pentru pierderea vederii în cvadranele nazale inferioare.

## Diplopia

Aproximativ 30% din pacienți acuză diplopie orizontală datorată parezei de nerv VI, care poate fi bilaterală. Cauza este presiunea intracraniană crescută, semnul neavând valoare de localizare.

Figura 13.1 arată un pacient tipic cu hipertensiune intracraniană benignă având un istoric de 6 săptămâni, cu dureri de cap, eclipse vizuale și diplopie, dar fără tulburări ale conștienței.





Fig. 13.1. Edem papilar bilateral și pareză de nerv VI în stânga, la un pacient cu hipertensiune intracraniană benignă (pacientul privește către stânga) - Reprodusă cu permisiune.

## Etiologie

La majoritatea pacienților cu hipertensiune intracraniană benignă nu se poate identifica cauza. S-au comunicat numeroase asocieri clinice care s-au dovedit a fi doar coincidențe. În această categorie se includ traumatismele craniocerebrale minore și infecțiile intercurrente. Asocierile cu alte suferințe sunt rare, dar asocierea cu obezitatea și marea predominanță la femei sunt certe. Ereditatea, deficiențele vitaminice și unele medicamente sunt factori care se asociază la mai puțin de 2% din cazuri.

## Trombozele sinusurilor durale

Anterior erei antibioticelor, hipertensiunea intracraniană benignă era frecvent asociată cu boli cronice ale urechii medii, complicate cu tromboze ale sinusurilor durei. Termenul de "hidrocefalie otică" era folosit pentru denumirea acestei condiții, termen bazat pe credința greșită că trebuie să existe și o mărire a ventriculilor cerebrali.

Deși adevărata hidrocefalie otică este acum rară, sindromul de hipertensiune intracraniană benignă poate apărea după tromboza sinusurilor venoase durale sau a sistemului venos jugular extracranian. Tromboza de sinusuri poate complica sarcina, folosirea anticoncepționalelor orale, bolile cu stări de hipercoagulabilitate sau obstrucțiile mediastinale. Trombozele de sinusuri pot fi suspectate clinic când debutul durerii de cap este brusc și acompaniat de semne neurologice de focar sau de tulburări ale conștienței. La majoritatea pacienților, obstrucția venoasă nu este cauza predispozantă, iar sistemul venos cerebral este normal.

## Tulburări menstruale

În afară de complicații ale trombozelor venoase, hipertensiunea intracraniană benignă se asociază cu sarcina. Nu este clar dacă hipertensiunea intracraniană benignă asociată cu tulburări ale ciclului menstrual este mai frecventă decât asocierea

acestora din urmă cu obezitatea la femei tinere. S-au comunicat asocieri cu menarha.

În ciuda asocierilor sugestive pentru tulburări endocrinologice, studiile hormonale nu au decelat anomalii notabile. Axa hipofizo-adrenaliană este normală și răspunsurile anormale obținute câteodată par să fie datorate obezității și nu hipertensiunii intracraniane benigne. Funcția tiroidiană și secreția de prolactină apar normale. Nivelul vasopresinei din LCR este crescut, dar acest aspect nu este specific, putând apărea într-o diversitate de boli neurologice. Comunicările referitoare la o creștere specifică a estronei în LCR care ar putea constitui o legătură între hipertensiunea intracraniană crescută și obezitate (deoarece adipocitele sunt sursa majoră de estrone) nu au putut fi confirmate.

## Stările deficitare

O cauză rară de hipertensiune intracraniană benignă la copii este hipovitaminoza A datorată unei deficiențe nutriționale generalizate sau a malabsorbției. Suferința răspunde favorabil la administrare suplimentară de vitamina A. Este interesant că și intoxicația cu vitamina A, datorată consumului excesiv de pește sau de ficat animal, poate determina apariția hipertensiunii intracraniane benigne.

## Hipertensiunea intracraniană benignă indusă medicamentos

Tetraciclina și derivatele vitaminei A (retinoidele) întrebuințate timp îndelungat, mai ales pentru tratamentul acneei, pot produce hipertensiune intracraniană benignă. Aceste două medicamente nu ar trebui folosite în asociație. Alte medicamente ocazional producătoare a hipertensiunii intracraniane benigne sunt: acidul nalidixic, nitrofurantoina și litiul. La întreruperea tratamentului cortizonic cronic poate apărea hipertensiunea intracraniană benignă.



## Sindromul de "șa goală"

În 4% din cazuri se consideră că sindromul de "șa goală" este dat de asocierea hipertensiunii intracraniene benigne cu incompetența diafragmei selare. Teoria este susținută de decelarea unei presiuni crescute a LCR măsurată prin puncție lombară. Semnele clinice ale hipopituitarismului nu apar, dar uneori sindromul de "șa goală" poate însemna prezența unui prolactinom.

## Patogenie

Mecanismul apariției hipertensiunii intracraniene nu este încă înțeles iar contribuția unor factori favorabili la acest mecanism este controversată. Cum conținutul intracranian este adăpostit într-un container rigid, creșterea presiunii LCR poate fi determinată de creșterea volumului de sânge, de edemul parenchimului cerebral sau de creșterea volumului LCR fie prin producere excesivă fie prin deficit de absorbție.

### Creșterea volumului de sânge

Măsurarea volumului de sânge cerebral bazat pe clearance-ul izotopic arată o creștere a acestuia cu revenirea la normal o dată cu remiterea hipertensiunii intracraniene benigne. Totuși, creșterea volumului de sânge cerebral ar putea fi răspunzătoare de aproximativ 1% din creșterea în volum a conținutului intracranian și nu ar fi suficientă pentru a produce o creștere susținută a presiunii lichidiene. De aceea, se consideră că volumul sanguin crescut joacă un rol minor și poate fi secundar creșterii presiunii intracraniene.

### Edemul parenchimului cerebral

Probe clare ale prezenței edemului parenchimului cerebral nu există. Un studiu privitor la modificări edematoase ale creierelor biopsiate nu a fost ulterior confirmat, astfel încât în cazurile de hipertensiune intracraniană benignă nu se practică în mod curent nici biopsia și nici decompresiunea chirurgicală. Totuși, volumul mic al ventriculilor cerebrali poate fi un indiciu al creșterii în volum a creierului.

Dacă edemul cerebral este un factor semnificativ, este aproape sigur că acesta se datorează extravazării de lichid din vasele cerebrale și nu penetrării LCR din sistemul ventricular în parenchimul cerebral. CT în hipertensiunea intracraniană benignă nu arată scurgeri lichidiene periventriculare ca în hidrocefalii. Deși nu există în mod curent probe directe de edem cerebral vasogenic, acest factor nu poate fi ignorat, deoarece ar fi singurul mecanism pentru creșterea presiunii intracraniene care nu anticipează producerea unei hidrocefalii.

### Creșterea producerii de LCR

Măsurători indirecte nu sugerează că acesta ar fi un factor semnificativ. Triplând volumul lichidian prin injectare de soluție salină în spațiul subarahnoidian la un subiect normal, se produce o ușoară creștere a presiunii LCR.

### Scăderea resorbției de LCR

Un defect de resorbție a LCR este privit ca un factor patogenetic important pentru hipertensiunea intracraniană benignă. În afara cazurilor la care există o tromboză a sinusurilor durale, se

presupune că defectul este la nivelul vililor arahnoidieni ale sinusului sagital superior unde are loc resorbția de LCR. Clearance-ul întârziat al albuminei serice umane radioiodate din sistemul ventricular, după injectarea substanței prin puncție lombară, este o probă evidentă a resorbției reduse de LCR. Canularea simultană a sinusului sagital superior și a spațiului subarahnoidian a arătat creșterea rezistenței de resorbție lichidiană la majoritatea cazurilor. În fine, deficitul de vitamină A la șoarece și la vaci produce o creștere a presiunii intracraniene asociată cu diminuarea resorbției de LCR precum și modificări histologice ale vililor arahnoidieni, reversibile la administrarea de vitamină A.

Absența hidrocefaliei în hipertensiunea intracraniană benignă este o obiecțiune la teoria resorbției lichidiene reduse. Este probabil mai semnificativ că trombozele de sinus pot produce sindromul de hipertensiune intracraniană benignă prin împiedicarea resorbției LCR în prezența unor ventriculi cerebrali de dimensiuni normale sau mai mici.

## Investigații

Diagnosticul hipertensiunii intracraniene benigne poate fi confirmat numai prin măsurarea presiunii LCR, dar în cazurile suspecte trebuie exclus diagnosticul de tumoare cerebrală sau de hidrocefalie înainte de a se efectua puncția lombară.

## Radiologia

Radiografiile simple arată modificări numai la 5% din cazuri. Fosa hipofizară poate fi lărgită reflectând posibila asociere cu sindromul de "șa goală".

În mod caracteristic, CT arată ventriculii cerebrali de mărime redusă care revin la dimensiunile normale în momentul rezolvării hipertensiunii intracraniene benigne. Un aspect asemănător este văzut la RMN. Tromboza de sinus sagital superior poate fi vizualizată pe CT printr-un semn caracteristic datorat cheagurilor din sinus ("delta -  $\Delta$  - goală"). Angiografia este în mod obișnuit necesară dacă se suspectează tromboza de sinus. Tehnica preferată este cea de substrație digitală după injecția intravenoasă a substanței de contrast, dar RMN elimină necesitatea injectării substanței de contrast.

### Presiunea lichidului cefalorahidian

Prin puncție lombară presiunea lichidului poate fi mai mare de 200 mm dar este important de notat că în obezitatea simplă, aceasta poate ajunge la 250 mm. Deci, semnificația diagnostică a presiunii LCR trebuie corelată cu aspectele clinice și apoi apreciată. La puținii pacienți la care presiunea lichidiană este echivocă se practică monitorizarea acesteia, care poate evidenția creșteri intermitente ale presiunii.

### Analiza lichidului cefalorahidian

Compoziția LCR este absolut normală în hipertensiunea intracraniană benignă, iar prezența unei proteinorahii crescute sau a unor elemente (leucocite) în număr mai mare decât normal te determină să ai dubii serioase asupra diagnosticului. O excepție de la această regulă este un sindrom rar, care seamănă cu hipertensiunea intracraniană benignă și care apare în asociere cu polineuropatia postinfecțioasă sau cu tumorile spinale. Ambele condiții pot duce la hipertensiune intracraniană benignă cu edem



papilar și dimensiuni ventriculare normale, dar cu o marcată creștere a proteinorahiei.

## Tratament

Terapia anticoagulantă cu heparină dă rezultate bune în trombozele acute de sinusuri durale, ceea ce accentuează importanța efectuării angiografiei la acest grup restrâns de pacienți. Cu excepția altor cazuri rare datorate folosirii unor medicamente, celelalte cazuri de hipertensiune intracraniană benignă sunt tratate simptomatic, în scopul reducerii presiunii intracraniene cu ameliorarea durerilor de cap și evitarea apariției tulburărilor vizuale. Metodele disponibile pot fi evaluate cu dificultate din cauza frecvențelor remisiuni spontane și a lipsei loturilor de control. Alegerea tratamentului este complicată prin lipsa unor factori de risc cu care ar putea fi apreciată apariția tulburărilor de vedere. Diagnosticarea unei presiuni lichidiene crescute nu are valoare prognostică.

În trecut se practicau puncții lombare terapeutice la 2-5 zile interval, în scopul reducerii temporare a presiunii lichidiene crescute, ceea ce ducea uneori la remisiuni. Astăzi, când există indicații pentru tratamentul medicamentos al fazelor acute, se administrează prednison 40-60 mg/zi. Acest tratament ameliorează durerea de cap și eclipsele vizuale datorate edemului papilar. Totuși, tratamentul de lungă durată cu steroizi nu este recomandat datorită efectelor sale secundare mai ales la femeile tinere și obeze. Din acest motiv, la pacienții cu sindroame atenuate de hipertensiune intracraniană benignă se folosesc diureticele de tipul acetazolamidei sau cele tiazidice, care atenuează durerea de cap dar eficiența lor în prevenirea tulburărilor vizuale este nesigură.

Limitele tratamentului medical lasă loc chirurgiei, mai ales în cazurile cu tulburări de câmp vizual progresive și dureri de cap persistente. Operația preferată este instalarea unui șunt lomboperitoneal, tehnică preferată datorită volumului mic al ventriculilor cerebrali, dar din păcate încă imperfectă, fiind necesare reintervenții chirurgicale la aproximativ 20% dintre pacienți. Din aceste motive, o tehnică chirurgicală alternativă folosită mai ales în Statele Unite este cea în care se face decompresia nervului optic prin secționarea tecii acestuia. Acest procedeu determină retrocedarea rapidă a edemului papilar chiar la ambii ochi după secționări unilaterale. Nu este clar dacă ameliorările de lungă durată sunt datorate formării unei fistule lichidiene de drenaj în orbită sau a unei fibrozări de meninge cu prevenirea transmiterii presiunii crescute a LCR la capătul anterior al nervului optic. Uneori, durerea de cap nu dispare după această operație, astfel încât, șuntul lombo-peritoneal nu poate fi evitat. Există totodată și riscul postoperator al pierderii vederii.

În mod obișnuit, pare rezonabil să se înceapă tratamentul cu diuretice, rezervând steroizilor un loc terapeutic temporar, la

pacienții cu simptome severe. Dacă devine necesar tratamentul chirurgical, procedura logică ar fi șuntarea lombo-peritoneală, urmată de decompresia nervului optic, dacă se constată o repetată ineficiență a șuntului.

Pentru pacienții obezi se recomandă o dietă pentru scăderea ponderală deși eficacitatea acesteia este încă neevaluată.

## Sarcina

Pericolul major este pentru făt, iar avorturile spontane sunt frecvente. Remisiunile spontane ale hipertensiunii intracraniene benigne în timpul sarcinii apar de regulă, deși numărul de studii în acest sens este mic. Pare rezonabil ca tratamentul de început să fie cu diuretice iar uneori este necesar tratament cu steroizi sau chiar operația de șuntare lombo-peritoneală.

## Prognosticul

Hipertensiunea intracraniană benignă este o boală cronică pentru cei mai mulți pacienți, dar remisiunile și recăderile spontane sunt frecvente. Există probe prin puncții lombare că presiunea intracraniană se menține crescută la pacienții în remisiune de durată (ani). Mortalitatea în hipertensiunea intracraniană benignă este nulă, deși uneori, tromboza sinusului sagital poate fi mortală. Scăderea de vedere permanentă poate să se producă în 50% din cazuri iar un handicap semnificativ pe această linie apare în 10% din cazuri. Deoarece alegerea tratamentului este dictată în primul rând de progresia tulburărilor nervilor optici, analizarea periodică a câmpului vizual constituie un reper important de apreciere a progresiei bolii.

## Bibliografie

- Ahlskog, J.E. (1982). *Pseudotumour cerebri*. În: *Annals of Internal Medicine* 97, 249-56
- Corbett, J.J. and Thompson, H.S. (1989). *The rational management of idiopathic intracranial hypertension*. În: *Archives of Neurology* 46, 1049-51.
- Janny, P., Chazal, J., Colnet, G., Irthum, B. and Georget, A. (1981). *Benign intracranial hypertension and disorders of CSF absorption*. În: *Surgical Neurology* 15, 168-74.
- McComb, J.G. (1983). *Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption*. În: *Journal of Neurosurgery* 59, 369-83.
- Rush, J.A. (1980). *Pseudotumour cerebri: clinical profile and visual outcome in 63 patients*. În: *Mayo Clinic Proceedings* 55, 541-6.
- Sergott, R.C., Savino P.J., and Bosley, T.M. (1988). *Modified optic nerve sheath decompression provides long term visual improvement for pseudotumour cerebri*. În: *Archives of Ophthalmology* 106, 1384-90.



# 14. Traumatisme craniocerebrale

G.M. TEASDALE  
(Traducerea: Sanda Nica)

Anual, în Marea Britanie ajung la spital un milion de pacienți cu traumatisme craniocerebrale. Din fericire, majoritatea leziunilor se dovedesc a fi medii: 80% dintre pacienți nu au pierdut conștiința și doar unul din cinci este spitalizat; cei mai mulți dintre aceștia rămân mai puțin de 48 de ore în spital. Cu toate acestea, aproximativ 5000 de pacienți mor anual și mulți alții supraviețuiesc cu infirmități psihice. Urmările traumatismelor ar putea fi ameliorate într-o oarecare măsură printr-o mai promptă și mai bună recunoaștere și tratare a complicațiilor secundare leziunilor.

Multe victime ale traumatismelor craniocerebrale sunt bărbați tineri, iar traumatismul craniocerebral este cauza principală de deces sau de invaliditate psihică restantă în anii de maximă productivitate. Mai mult de jumătate dintre traumatismele cele mai grave sunt cauzate de accidente rutiere; alte cauze comune sunt căderile sau violențele fizice, adesea legate de consumul de alcool.

## Patologia traumatismelor craniocerebrale

### Leziunile scalpului și craniului

Leziunea scalpului este prezentă la 40% dintre pacienții care sunt spitalizați, dar o fractură craniană nu se evidențiază decât la 1,5%. Deși fiecare semn poate indica localizarea și severitatea impactului asupra craniului, acestea sunt mai puțin importante din punct de vedere al diagnosticului decât contribuția lor în stabilirea existenței traumatismului craniocerebral – în condițiile în care datele anamnestice nu sunt disponibile – și a riscului complicațiilor consecutive. Vindecarea rapidă a scalpului după toaleta și sutura chirurgicală reflectă vascularizația bogată, dar aceasta poate duce în cazul leziunilor care sângerează abundent la instalarea șocului hemoragic. Riscul este mai mare la copii sau vârstnici cu leziuni întinse ale scalpului.

O fractură a craniului poate fi descrisă prin câteva caracteristici: 1) localizarea: bolta craniană; fosa posterioară, sau baza craniului; 2) configurația: lineară (fisură) sau cominutivă; 3) dacă fragmentele sunt înfundate; 4) dacă este deschisă sau mixtă – este asociată cu o rană locală care formează un pasaj între exteriorul și interiorul cavității craniene.

### Leziunile traumatice ale creierului (tabelul 14.1)

O parte dintre leziunile cerebrale apar în momentul traumatismului și într-o leziune închisă, ce nu este cauzată de pătrunderea unui corp străin (de exemplu glonț); acestea sunt rezultatul forțelor de forfecare care apar în interiorul craniului în timpul impactului. Mult mai importante decât aceste leziuni primare, cel puțin din punct de vedere al conduitei inițiale, sunt complicațiile care duc la leziuni secundare cerebrale. De obicei într-un traumatism sever se întâlnește mai mult decât o singură

leziune; într-adevăr, interacțiunile dintre variatele procese fiziopatologice ilustrate în fig. 14.1 pot duce la o gravă amenințare a creierului, ischemia fiind mecanismul final cel mai important în majoritatea cazurilor.

### Leziunile traumatice primare ale creierului

Leziunea difuză axonală apare când forțele de forfecare între diferitele părți ale creierului duc la deformarea, întinderea și chiar ruperea axonilor în substanța albă a emisferelor sau a trunchiului cerebral. Leziunile neuronale foarte mici care rezultă sunt distribuite pe suprafețe întinse și difuze și, în prezent, se crede că aceste leziuni, fie că sunt reversibile fie că sunt definitive, constituie principalii factori determinanți pentru gradul de severitate inițială a leziunii creniene. Clinic, semnul caracteristic este o alterare imediată a stării de conștiință. În forma medie, aceasta se poate reduce la o pierdere tranzitorie de conștiință și de memorie pentru câteva minute, denumită clasic "comoție cerebrală". La polul opus, pacientul poate fi în comă profundă și prelungită. Leziunile difuze ale substanței albe, se crede că stau, de asemenea, la baza multor simptome și a celor mai multe inabilități care apar după recăpătarea stării de conștiință.

Tabelul 14.1. Leziuni traumatice cerebrale

Leziuni primare
Difuze: leziuni axonale
Focale (localizate): contuzii corticale și dilacerări
Complicații secundare
Extracraniene: hipoxia, hipotensiunea
Intracraniene: hematumul, infecția
Consecințe și complicații
Edem cerebral, hipertensiune intracraniană
Tracționarea trunchiului
Leziuni cerebrale hipoxice/ischemice

Contuziile și dilacerările sunt evidențiate focal, în special în cortexul cerebral. Oricare ar fi locul impactului cu capul, contuzia este localizată în principal la nivelul suprafețelor lobilor frontal și temporal și se datorează deplasării creierului și contactului cu creasta osoasă ascuțită de la baza craniului. Conceptul de "contrecoup" - contralovitură, evidențiind leziunea în zona opusă impactului, este în prezent infirmată. O lovitură puternică cu un obiect ascuțit poate produce o fractură mixtă, cu înfundare și o contuzie directă sub rană.

Când contuzia se produce într-o zonă importantă a cortexului, pot apărea semne neurologice de focar în stadiul acut. Contuziile în lobii frontal și temporal pot contribui la modificările de personalitate și psihice și la epilepsia ce poate fi secundară traumatismului cranian.

### Leziunile cerebrale secundare

Leziunile cerebrale secundare apar după un interval liber și pot fi tratate sau prevenite. Leziunile cerebrale sunt, în ultimă instanță, rezultatul ischemiei, secundare unui debit neadecvat de



oxigen, și sunt, de obicei, fie consecința unei scăderi a oxigenării sângelui, fie a unui flux sanguin cerebral necorespunzător. Diferența dintre presiunea arterială sistemică și presiunea intracerebrală (PIC) este denumită presiunea de perfuzie cerebrală.

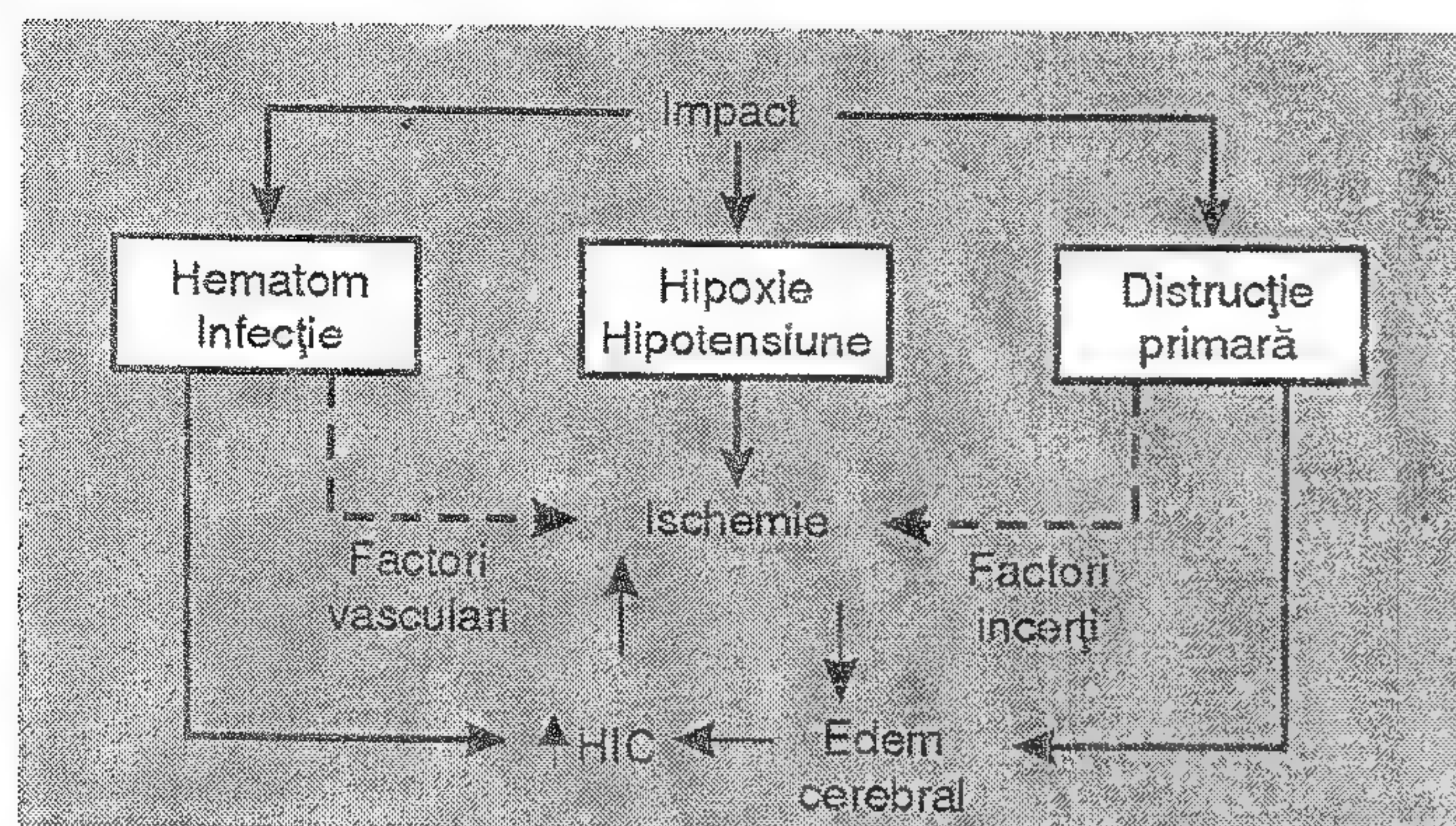


Fig. 14.1. Interacțiunile dintre deteriorările determinate de impactul cerebral și complicațiile care duc la deteriorări ischemice cerebrale secundare.

Fluxul sanguin cerebral poate fi amenințat fie de o presiune intracraniană crescută, fie de o combinație a celor doi factori, care este și mai periculoasă.

În mod normal, creierul face față scăderii oxigenării sângelui sau presiunii de perfuzie cerebrală prin adaptarea circulației cerebrale la menținerea unui flux sanguin și oxigenării adecvate. Inițial leziunile cerebrale interferează cu mecanismele sale de autoreglare, așa încât fluxul poate deveni total dependent de presiunea de perfuzie și, de aceea, creierul este și mai vulnerabil după un traumatism craniocerebral.

Tabelul 14.2. Cauze ale hipoxiei sau hipotensiunii după traumatismul craniocerebral

Hipoxia
Obstrucția căilor aeriene
Leziuni toracice (fracturi, torace inefficient respirator, hemo/pneumotorax)
Infecții toracice și colaps pulmonar
Șunt pulmonar
Embolie grăsoasă
Sindromul de detresă respiratorie a adultului
Edem pulmonar neurogenic (rar)
Hipotensiunea
Multiple leziuni cu pierderi de sânge
Asocierea leziunilor medulare
Sângerarea mare a scalpului, de la o fractură de bază de craniu, sau la copil, cu hematom extradural
Leziuni miocardice sau infarct

## Complicații extracraniene

Cea mai importantă complicație a pierderii imediate a stării de conștiență, caracterizând un traumatism craniocerebral, este obstrucția căilor respiratorii și/sau ventilația insuficientă. Atât timp cât conștiența este abolită, și în special dacă pacientul are și alte leziuni grave, există mai mulți factori care pot duce la hipoxie sau hipotensiune (tabelul 14.2). Hipoxia și hipotensiunea apar mai probabil în timpul transportului pacientului între diferite departamente ale spitalului sau între două spitale. Episoade scurte se întâlnesc chiar în timp ce pacientul este adus în serviciul de

terapie intensivă, dar pot să treacă neobservate până la monitorizarea pacientului.

## Complicațiile intracraniene

### Hematomul intracranian traumatic

Deși doar 1 din 500 de pacienți spitalizați au o sângerare intracraniană, imposibilitatea prevederii acesteia este cauza caracterului neprevăzut al traumatismelor craniocerebrale.

Un hematom extradural este, de obicei, asociat cu o fractură a craniului și este rezultatul sângerării între locul de fractură și dura subiacentă.

Hematoamele intradurale sunt mult mai frecvente (trei din patru cazuri). Sângerarea poate apărea în spațiul subdural (hematoame subdurale) sau în interiorul creierului (hematoame intracerebrale). Într-o treime din cazuri există o combinație între sângerarea subdurală, dilacerarea corticală și hemoragia intracerebrală, așa-numita "explozie" a lobului frontal sau temporal. Mulți pacienți au o fractură de craniu, dar hematoamele intradurale adesea nu sunt atât de strâns legate de fractură, cum sunt cele extradurale.

Vasele sanguine care determină apariția unui hematom intracranian posttraumatic sunt, probabil, lezate în momentul impactului, dar, uneori, este necesar un timp până când dimensiunea hematomului să fie suficientă pentru a depăși capacitatea creierului de a compensa existența unei formațiuni ocupatoare de spațiu. Astfel, rezultă o combinație între deplasare și mecanismul de distorsiune a creierului și, de asemenea, al scăderii fluxului sanguin cerebral, secundară creșterii presiunii intracraniene. Cel mai important semn clinic al ischemiei cerebrale rezultate este modificarea stării de conștiență.

Intervalul dintre traumatism și simptomatologie este, de obicei, de ore, zile, dar poate fi și de câteva minute doar, sau, mai rar, de câteva săptămâni. În timpul acestei perioade pacientul este rar foarte bine; majoritatea au o stare confuzională sau alterarea stării de conștiență ca urmare a leziunilor primare.

Tabelul 14.3. Riscul unui hematom intracranian în traumatismele craniocerebrale ale adultului. Pacienți evaluați la momentul inițial de îngrijire

	Procentajul de leziuni craniene	Risc de hematom
Fără fractură craniană		
Total orientați	91	1 din 6000
Dezorientați	7	1 din 120
Cu fractură craniană		
Total orientați	1	1 din 30
Dezorientați	1	1 din 4

### Riscul unui hematom

În timpul "intervalului liber", informațiile despre prezența sau absența unei fracturi craniene sau dacă starea de conștiență a pacientului este alterată sau nu pot fi utile în estimarea riscului de apariție ulterioară a unui hematom. (Datele pentru adulți sunt prezentate în tabelul 14.3; riscurile la copii sunt ușor mai mici, dar au aceleași tendințe.) Un grad mai mare de diminuare a stării de conștiență atrage un risc mai mare. Chiar în absența fracturii, persistența comei determină un risc de apariție a hematomului de 1 la 4.



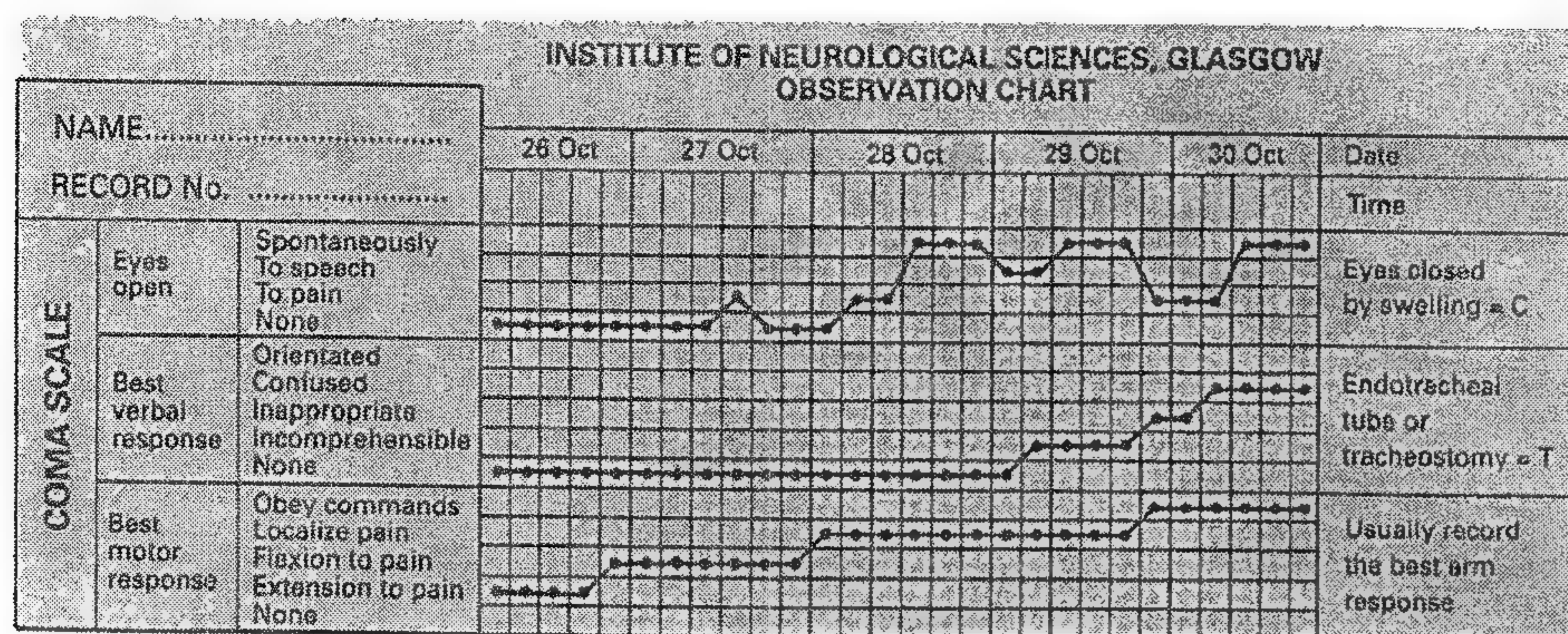


Fig. 14.2. Diagrama scorului Glasgow pentru comă la un pacient cu o revenire progresivă după un traumatism cranian primar (Reprodus prin amabilitatea *Journal of the Royal College of Physicians*).

## Infecția

Meningita și abcesele cerebrale sunt complicații fie ale unei fracturi cu înfundare a bolții craniene, fie ale unei fracturi deschise a bazei craniului. În acest ultim caz, când fractura ajunge la cavitățile aeriice paranasale, indiciul riscului de infecție este prezența scurgerii lichidului cefalorahidian prin nas (rinoree) sau urechi (otoree). Alte semne de fractură de bază a craniului sunt hemoragiile corneene sau conjunctivale fără o limită posterioară, echimoza periorbitală bilaterală sau echimoza retroauriculară (semnul Battle). 60% dintre cazuri se datorează pneumococului, dar pot fi implicați o mare varietate de germeni. Infecția se poate dezvolta în câteva zile, săptămâni, sau, uneori ani după traumatism.

## Edemul cerebral

Substanța cerebrală din jurul unei contuzii sau hematom se poate edemația progresiv; edemul poate să apară și difuz în unul sau în ambele emisfere cerebrale. Cauza poate fi o congestie a vaselor sau un edem real. Edemul sau congestia sunt mai puțin frecvente decât se crede în general. Ele apar, se pare, ca răspuns la leziune, mai degrabă decât ca mecanism primar în producerea leziunii.

## Alte complicații neurologice

Alte structuri care pot fi lezate în traumatismele craniene sunt nervii cranieni (în special nervii olfactiv, optic, oculomotor, facial și auditiv) și, în leziunile grave, glanda hipofiză și hipotalamusul. Cofoză și vertijul pot fi cauzate și de leziuni ale urechii medii sau interne, fie ca rezultat al forțelor inițiale ale impactului, fie al fracturii bazei craniului.

## Conduita în faza acută

### Resuscitarea

ABC-ul resuscitării\* este prioritatea pentru acei pacienți care ajung la spital în stare de comă, sau care au leziuni multiple. Căile aeriene (A) trebuie permeabilizate și menținute libere cât mai repede posibil. Ca măsură temporară, acestea se pot obține menținând pacientul într-o poziție de semipronație; apoi se folosește sonda endotraheală sau orofaringeală dacă este nevoie.

Dacă respirația (B) este inefficientă, evaluând această situație cu ajutorul măsurărilor gazelor sanguine, este necesară ventilația mecanică. Menținerea unei circulații (C) adecvate este esențială; hipotensiunea este rar rezultatul traumatismului craniocerebral și trebuie să fie semnalul pentru căutarea unor leziuni importante extracraniene.

## Diagnostic

La un pacient cu tulburări ale stării de conștiență, diagnosticul corect inițial poate fi dificil, dar este important să se răspundă la două întrebări: 1) Pacientul a suferit un traumatism craniocerebral? 2) Pacientul a suferit doar un traumatism craniocerebral? Erorile obișnuite includ nediagnosticarea unui traumatism craniocerebral, considerând pacientul ca fiind beat sau suferind un accident vascular, sau omiterea unor leziuni importante cu alte localizări, la un pacient cu un traumatism craniocerebral evident.

## Evaluarea leziunilor cerebrale și a evoluției lor

Modificarea stării de conștiență este mai importantă decât semnele neurologice de focar și dovedește o disfuncție sau o leziune cerebrală generală. Aprecierea repetată a gradului de alterare a stării de conștiență constituie un ghid al severității inițiale a leziunilor cerebrale și al modalității de refacere. Când pacientul a suferit doar leziuni primare, se poate anticipa o refacere sigură; dacă starea de conștiență nu se îmbunătățește, și mai ales dacă ea se deteriorează, se poate aprecia apariția leziunilor secundare. De aceea, este important să cunoaștem cât mai mult posibil despre efectele imediate ale traumatismului asupra stării de conștiență și de a-l reevalua frecvent. Comunicarea acestor informații între cadrele medii și medici și între medicii din spitale diferite este o parte esențială a conduitei și acest lucru se poate face, simplu, prin folosirea scorului Glasgow de evaluare a comei (vezi subcapitolul 4.4). Această scală urmărește trei aspecte ale stării de conștiență: deschiderea ochilor, răspunsul verbal și răspunsul motor și poate fi cuantificat clar și simplu (fig. 14.2). Folosirea ei în stările de comă este descrisă mai detaliat în subcapitolul 4.4. Compararea mișcărilor și forței membrilor poate fi folosită în evaluarea deficitelor focale, dar reflexele tendinoase și plantare sunt puțin folositoare. Modificarea răspunsului pupilar la lumină este un semn important al lezării perechii a III-a de nervi cranieni și indirect al deplasărilor intracraniene și al compresiei trunchiului cerebral.

De la termenii din limba engleză *airway, breathing, circulation (n.t.)*.



### Investigații radiologice (fig. 14.3)

O radiografie a craniului poate aduce informații utile, deoarece evidențierea unei fracturi crește mult riscul complicațiilor intracraniene. Fracturile bolții sunt ușor evidențiabile radiologic, dar cele ale bazei craniului se vizualizează cu dificultate, deoarece unele oase sunt foarte subțiri, iar altele extrem de groase și dense. Trebuie să suspectăm o fractură, dacă se pune în evidență aer sau apar niveluri lichidiene în sinusurile paranasale.

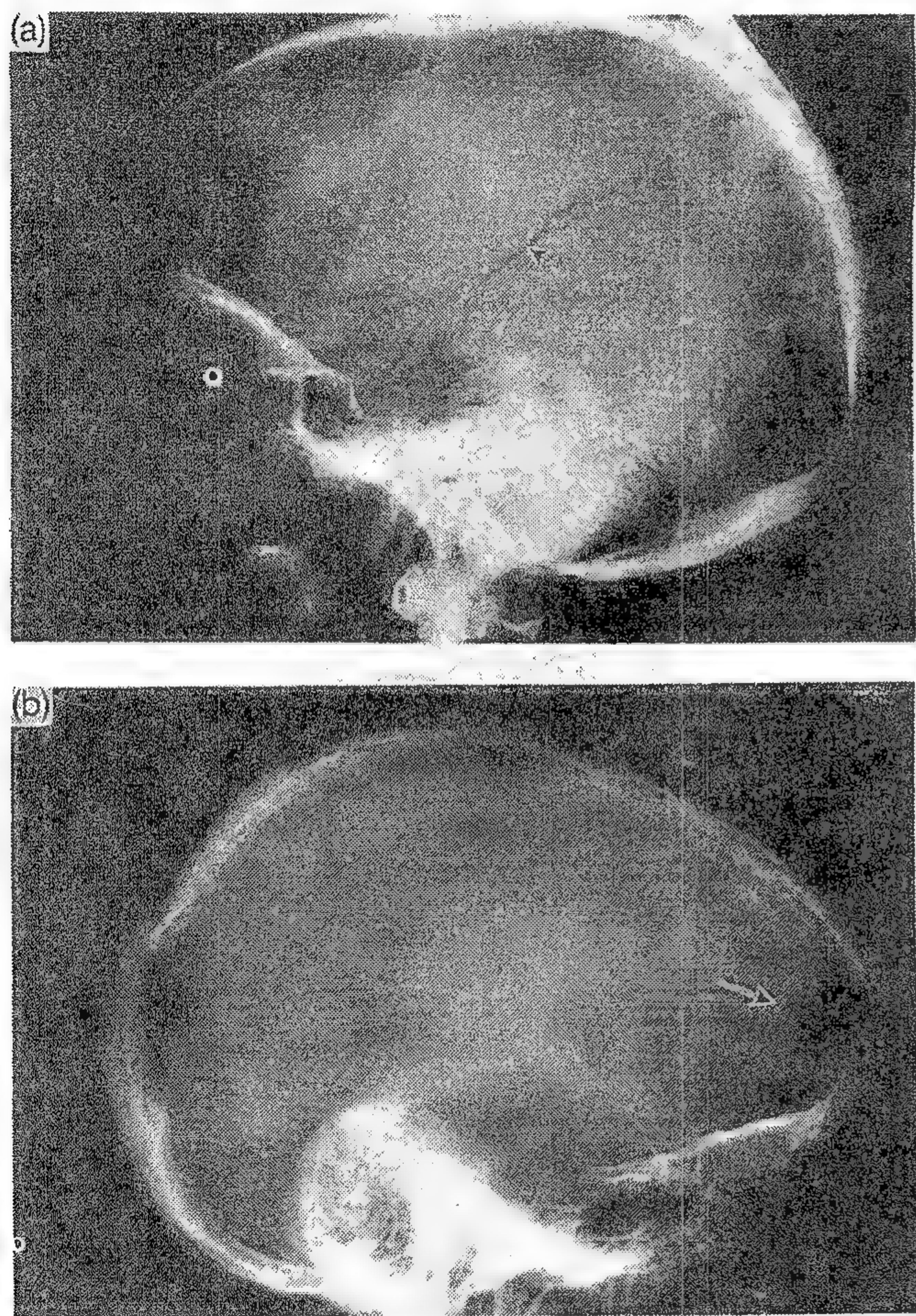


Fig. 14.3. Exemple de radiografii ale unor pacienți cu traumatisme craniocerebrale, arătând:

a - fractură lineară traversând traiectul ramurii posterioare a arterei meningeale mijlocii; b - o fractură cu înfundare a bolții craniene.

Tabelul 14.4. Principiile călăuzitoare pentru indicarea unei radiografii la un pacient cu un traumatism craniocerebral recent

Examenul clinic este indispensabil dar următoarele criterii sunt folosite:

1. Pierderea conștienței sau amnezia
2. Semne sau simptome neurologice
3. Rhinoree, otoree, rinoragie sau otoragie
4. Suspiciunea unei plăgi penetrante
5. Echimoza sau edemul scalpului
6. Dificultăți în evaluarea pacientului (de exemplu: intoxicația alcoolică, epilepsia, copii)

Radiografia de craniu nu este necesară pentru toate traumatismele craniocerebrale și criteriile clinice care ajută la selecționarea pacienților ce beneficiază de radiografie sunt arătate în tabelul 14.4. De câte ori se pune problema unor traumatisme multiple se fac radiografii cu incidențe speciale ale coloanei cervicale, toracelui, pelvisului.

### Tomografia computerizată (CT)

CT (fig. 14.4) poate evidenția doar formele cele mai severe de leziuni cerebrale, dar capacitatea sa de a evidenția clar prezența hematoamelor a modificat conduita în traumatismele craniocerebrale. Selecționarea pacienților pentru tomografia computerizată este descrisă mai departe.

### Monitorizarea presiunii intracraniene (PIC)

Monitorizarea PIC este folosită în unele unități pentru urmărirea celor mai severe leziuni. Multe dintre complicațiile traumatismelor craniene determină o creștere a PIC și monitorizarea poate atenționa din timp asupra creșterii sale și, deci, o conduită adecvată.

### Conduita în complicațiile intracraniene

#### Hematoame intracraniene

Până de curând, diagnosticul unei hemoragii intracraniene se făcea în principal prin modificarea responsivității. Aceasta ducea la internarea multor pacienți pentru supraveghere, 1-2 zile, majoritatea dovedindu-se că nu aveau hematoame. Practic nu există o secvență caracteristică a modificărilor stării de conștiență și întârzierea recunoașterii deteriorării acesteia îngăduie apariția leziunilor cerebrale secundare. Capacitatea CT de a da posibilitatea diagnosticării, înainte ca modificările să fie importante sau compresiunea cerebrală să devină ireversibilă, s-a dovedit utilă pentru multe intervenții. Rezultatul CT determină, adesea, transferul pacientului într-un serviciu de neurochirurgie și, de aceea, este considerată a fi o metodă de selecționare cu beneficiu maxim pentru pacienți.

Datele despre fractura craniană, starea inițială de conștiență și riscul apariției unui hematom (tabelul 14.3), reprezintă indicii după care pacienții trebuie să fie spitalizați pentru supraveghere, pot să fie trimiși acasă, sau cărora trebuie să li se facă CT de urgență. Tabelele 14.5 și 14.6 arată criteriile folosite în Scoția; criterii similare au fost propuse de o asociație națională de neurochirurși și acceptată de un Grup de lucru Guvernamental și se speră că folosirea lor va îmbunătăți rezultatele conduitei în traumatismele craniocerebrale.

Rezultatul intervenției pentru un hematom extradural este de obicei bun, cu o mortalitate de 10-15%. Deși un hematom intradural este adesea asociat cu leziuni primare cerebrale și mortalitatea este de la 30% până la 40%, evacuarea rapidă a acestuia este frecvent urmată de vindecare.

#### Fractura craniană cu înfundare

Fractura deschisă a bolții craniene necesită debridare chirurgicală și sutura atât a pielii, cât și a durei. Aceasta din urmă formează o bună barieră pentru infecțiile subiacente. Dacă operația se practică în primele 24 de ore, riscul de infecție este minim, dar rănilor contaminate sunt tratate profilactic cu antibiotice.



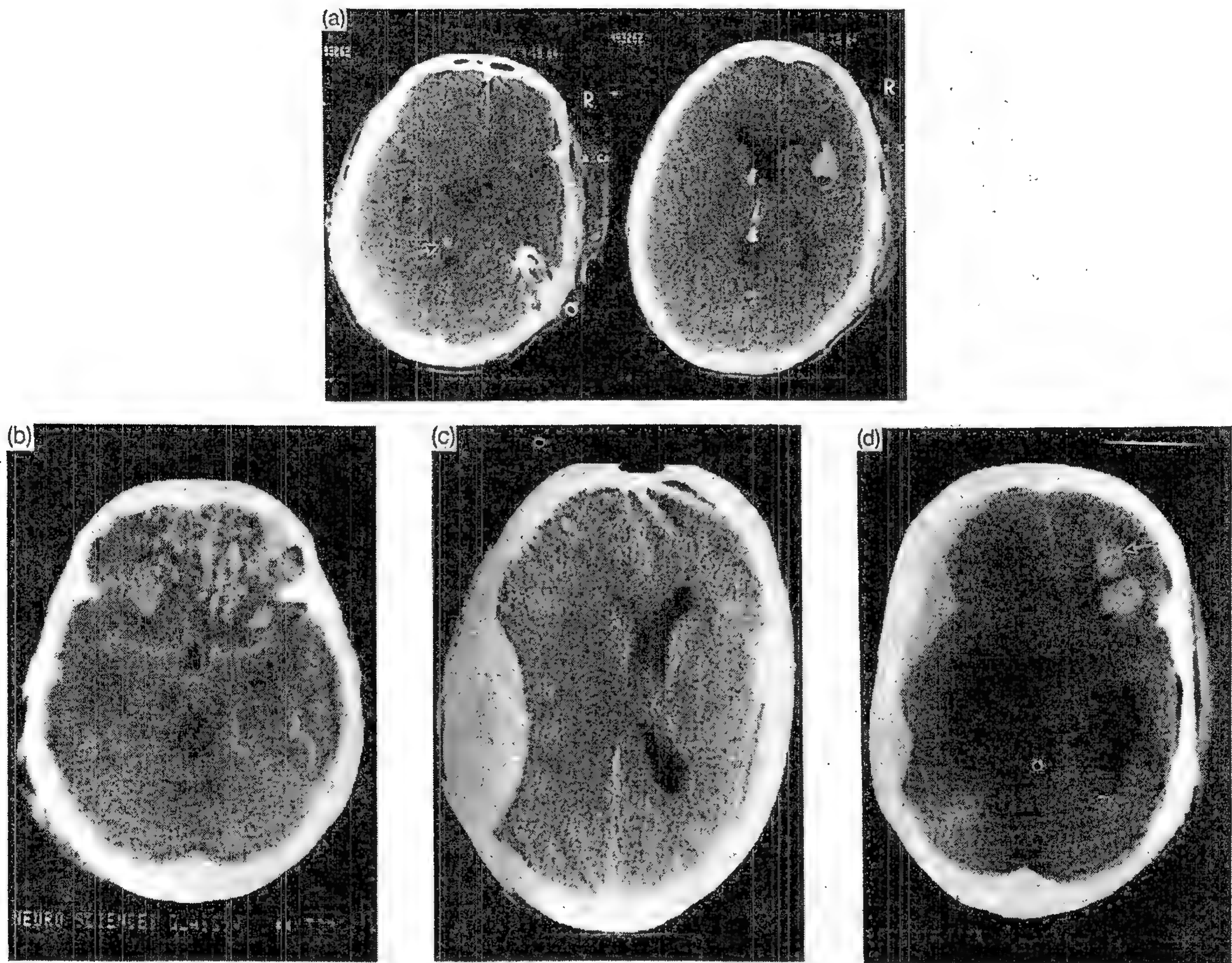


Fig. 14.4. Imagini CT de traumatisme craniocerebrale: *a* - zonă mică de sângerare (leziune albă) în ganglionii bazali și trunchi (săgeată) la un pacient cu leziuni axonale severe; *b* - contuzii corticale în lobii frontal și temporal; *c* - un hematom extradural; *d* - sângerare subdurală și intracerebrală (săgeată).

**Tabelul 14.5. Criteriile de spitalizare ale adulților cu traumatisme craniocerebrale**

1. Confuzia sau orice diminuare a stării de conștiență în momentul examinării
2. Fractura craniană
3. Semne și simptome neurologice
4. Dificultăți în evaluarea pacienților, de exemplu: alcool, epilepsie
5. Alte condiții medicale, de exemplu: hemofilia
6. Condițiile sociale ale pacienților sau lipsa unei rude cu responsabilitate
Amnezia posttraumatică sau tulburarea de conștiență cu revenire completă nu este obligatoriu un criteriu de internare
Pacienții trimiși acasă trebuie avertizați să revină imediat ce apare o deteriorare

**Pierderile de lichid cefalorahidian și fractura bazei craniului**

Traumatismele de bază de craniu sunt adesea asociate cu leziuni primare importante ale creierului, dar multe dintre aceste fracturi se vindecă spontan. De aceea, de obicei, operația se temporizează, iar fistula se închide doar pacienților la care persistă scurgerea lichidului cefalorahidian mai mult de o săptămână. Deși există controverse în ce privește utilitatea lor, cei mai mulți neurochirurghi britanici recomandă antibioterapia profilactică în timpul acestei perioade. Se administrează penicilină, deoarece este eficace împotriva pneumococului, și sulphadimidine, deoarece au proprietatea de a pătrunde în lichidul cefalorahidian.



**Tabelul 14.6. Criterii pentru consultul neurochirurgical al pacienților cu traumatism craniocerebral**

1. Fractura craniană:  
cu confuzie sau înrăutățirea stării de conștiență, sau  
cu semne neurologice de focar, sau  
cu crize sau cu orice alte semne sau simptome neurologice
  2. Comă prelungită după resuscitare – chiar fără fractura craniului
  3. Deteriorarea stării de conștiență sau ale altor semne neurologice
  4. Confuzia sau alte tulburări neurologice persistând mai mult de 6–8 ore, chiar în absența unei fracturi craniene
  5. Fracturi cu înfundare a bolții craniene
  6. Suspiciunea unei fracturi de bază de craniu (rinoree sau otoree, hematom orbital bilateral, hematom mastoidian) sau alte răni penetrante (împușcare etc.). Pacienții din grupele 1–3 sunt urgențe neurochirurgicale
- Notă.* În toate cazurile diagnosticul și tratamentul inițial al leziunilor grave extracraniene sunt prioritare față de transferul într-o unitate neurochirurgicală

### Traumatismele multiple

Diagnosticul și tratamentul acestor leziuni sunt de importanță vitală în scopul stabilirii condițiilor generale ale pacientului cu traumatism craniocerebral. Acestea devin prioritare înaintea investigațiilor și intervenției pentru leziunile intracraniene, mai ales în cazul victimelor accidentelor rutiere. Pe de altă parte, este de preferat să se evite intervențiile chirurgicale mari, cum ar fi rezolvarea fracturilor grave ale membrilor, care pot fi adesea temporizate pentru câteva zile, timp în care este suficientă fixarea externă. Anestezia prelungită și chirurgia generală împiedică monitorizarea stării pacientului. Dacă există o hemoragie mare, cu hipotensiune, sau dacă substanța anestezică crește presiunea intracraniană, pot să apară leziuni cerebrale suplimentare. Tabelul 14.7 arată recomandările pentru urmărirea și conduita față de pacienții în comă, cu leziuni multiple prioritare față de transferul într-un serviciu neurochirurgical, în spitalele din vestul Scoției.

### Coma persistentă

Aceasta crește riscul disfuncțiilor respiratorii și infecțiilor, al tulburărilor hidro-electrolitice și nutriționale, contracturilor articulare, escarelor și infecției urinare. Evitarea acestora se poate face într-o unitate de terapie intensivă bine dotată cu personal și aparatură.

### Ventilația

Este necesară pacienților a căror disfuncție respiratorie amenință oxigenarea normală. Aceasta poate fi rezultatul unei ventilații ineficiente datorate unei obstrucții a căilor aeriene, unor leziuni toracice sau unor schimburi necorespunzătoare de gaze - atelectazie, prin aspirare de sânge sau conținut gastric. Hiperventilația scade volumul sanguin cerebral și, ca urmare, presiunea intracraniană, dar poate de asemenea să reducă fluxul sanguin cerebral și să apară ischemia, astfel că în prezent ea se folosește cu discernământ și cât mai puțin posibil.

### Substanțe osmotice

Substanțe ca manitolul sau furosemidul se administrează intravenos pentru a diminua edemul cerebral și a scădea efectiv presiunea intracraniană. Pot fi utile în obținerea unei ameliorări

temporare ca, de exemplu, pentru a câștiga timp suficient în scopul investigării complete intracraniene, dar repetarea dozelor duce la pierderea eficacității și poate determina hipovolemie cu reducerea presiunii de perfuzie cerebrală, ca și apariția dezechilibrelor electrolitice.

### Medicamente

Medicamentele folosite pentru a preveni sau ameliora leziunile cerebrale includ corticosteroizii (în speranța reducerii edemului cerebral) și barbituricele (pentru diminuarea metabolismului cerebral). Deși experimental s-a demonstrat utilitatea lor în cazul administrării înaintea unui traumatism craniocerebral, studii clinice recente au arătat că aceste tratamente nu au valoare, și chiar pot crește riscul de infecție și hipotensiune. În prezent, se află în studiu experimental mai multe medicamente neuroprotectoare specifice.

**Tabelul 14.7. Criterii de acțiune medicală pentru pacienții în comă sau cu leziuni multiple**

1. Evaluarea insuficienței respiratorii, șocului, leziunilor interne, în special după traumatisme prin accidente rutiere
2. Se efectuează: a) radiografie toracică; b) determinarea gazelor sanguine; c) radiografia coloanei cervicale; d) alte investigații edificatoare
3. Tratamentul adecvat poate include:  
Intubarea (cum ar fi în cazul obstrucției căilor aeriene)  
Ventilația (exemplu cianoză,  $PaO_2 < 60$  mmHg,  $PaCO_2 > 45$  mmHg)  
Începerea perfuziilor IV (1500 ml/24h)  
Manitol, doar după consultul cu neurochirurgul  
Imobilizarea coloanei cervicale (colar sau, la nevoie, corecție prin tracțiune)  
Imobilizarea fracturilor, tratamentul leziunilor interne
4. Dacă trebuie transferat, pacientul va fi obligatoriu însoțit de personal capabil să monteze sau să repoziționeze o sondă endotraheală și să înceapă sau să mențină ventilația

## Sechele și tulburări după traumatisme craniocerebrale

### Amnezia

Revenirea după alterarea stării de conștiență este adesea urmată de o perioadă de confuzie și pierdere de memorie. Absența amintirilor din momentul accidentului, până la revenire, este denumită amnezie posttraumatică (APT) și durata ei este un indicator fidel, deși retrospectiv al severității leziunilor cerebrale. O pierdere din memorie a evenimentelor imediat anterioare traumatismului este obișnuită, dar această amnezie retrogradă este relativ scurtă și se micșorează cu trecerea timpului.

### Simptome postcomotoționale

Chiar și un traumatism aparent minor poate fi urmat de multiple simptome, incluzând cefalee, vertije, dificultăți de concentrare și tulburări de memorie. Deoarece semnele clinice pot fi mascate și unele nereguli sunt abia sesizabile, elementele de bază ale acestor simptome trebuie luate în considerare. În prezent este dovedit că pierderi de conștiență chiar de durată foarte scurtă (5 min) pot să apară în leziuni difuze axonale. Aceasta constituie o bază reală pentru multe acuze, mai ales când apar în primele zile



după traumatism. La mulți pacienți, simptomele dispar spontan, uneori lent, dar ele pot persista în cazul reluării precoce a activității sau în cazul asocierii anxietății sau depresiei. Când există un interval de câteva săptămâni între traumatism și instalarea simptomelor postcontuzionale, un rol în apariția lor îl au mai ales factorii psihologici.

Tabelul 14.8. Scala Glasgow pentru aprecierea evoluției traumatismelor craniocerebrale grave

Deces	Majoritatea apar în prima săptămână dar sunt posibile și după câteva luni. Sunt prezente respirația spontană, deschiderea ochilor și ciclurile somn-veghe, dar nu există nici un semn de răspuns mediat psihic; nu vorbește nu execută ordine
Stare vegetativă	
Tulburări severe	Conștient, comunică verbal, uneori fără defecte fizice, dar cu modificări mentale, care duc la dependența pacientului; de exemplu: nu poate merge la cumpărături, nu poate călători cu mijloace de transport în comun
Tulburări moderate	Independent, dar incapabil să-și desfășoare toate activitățile anterioare traumatismului, poate munci, dar cu capacitate redusă
Recuperare bună	Capabil să desfășoare activitățile dinaintea traumatismului, chiar în situația persistenței unor deficite neurologice ușoare

Tulburări după traumatisme severe

Pierderea stării de conștiență prelungită în stadiile inițiale crește riscul invalidităților permanente și, adesea, sunt aproape constante când amnezia posttraumatică depășește o lună. Deficitele fizice evidente, ca hemipareza și ataxia, sunt mai rare și mult mai puțin importante față de modificarea funcțiilor intelectuale și, în special, ale memoriei și personalității. Evaluarea consecințelor unui traumatism cranian trebuie, de aceea, să urmărească reintegrarea socială, cum este ilustrat în tabelul 14.8.

Epilepsia posttraumatică

(a se vedea și capitolul 4)

Epilepsia ce apare în prima săptămână de la traumatism trebuie diferențiată de cea cu apariție tardivă. Principalul factor de risc pentru epilepsia tardivă este prezența în faza acută a unui hematom intracranian, a unei fracturi cu înfundare a craniului, în special cu dilacerarea durei și amnezia pentru mai mult de 24 de ore. Dacă oricare dintre acești factori este prezent, pacientul va trebui să obțină aprobarea Departamentului de Transporturi pentru reluarea șofatului. Tratamentul epilepsiei posttraumatice se face cu medicamente antiepileptice convenționale. Tratamentul profilactic este considerat oportun dacă riscul este apreciat ca foarte mare, dar receptivitatea pacientului este redusă până la apariția primei crize.

Hematomul subdural cronic

O colecție sanguină între dura mater și creier poate apărea chiar în cazul unui traumatism de intensitate medie, în special la vârstnici, alcoolici sau la pacienții cu modificări ale coagulabilității. În aproape jumătate din cazuri, nu se poate preciza traumatismul. Simptomele pot să apară la câteva ore sau la câteva luni de la traumatism. Dacă hematomul apare după un traumatism

grav, cu stare de comă, pacientul își recapătă starea de conștiență pentru a reintra în comă. În cazurile cronice, evoluția tipică este fluctuantă. În special la vârstnici, traumatismul de mică importanță este adesea nesesizat. Simptomul cel mai frecvent este cefaleea și, dacă starea se înrăutățește, apar vărsăturile. Diagnosticul poate pune probleme la vârstnici, mai ales în cazul modificărilor de comportament, iritabilității, incontinenței sfincteriene sau somnolenței, toate putând fi în mod eronat atribuite senescentei. Semnul neurologic cel mai frecvent este inegalitatea pupilară și semnele de fibre lungi, cu mișcări asimetrice ale membrelor și uneori extensie plantară. Disfazia apare la circa o cincime dintre pacienți. Crizele nu sunt frecvente, deși apar la aproximativ 5–10% dintre cazuri.

Hematomul trebuie suspectat la orice pacient cu alterarea stării generale după o perioadă inițială de ameliorare posttraumatică, sau care prezintă un tablou neurologic neobișnuit la orice vârstă. În majoritatea cazurilor, diagnosticul se poate face cu ajutorul CT, deși datorită caracterului izodens al colecției, în unele momente ale evoluției, interpretarea poate fi dificilă. Examenul cu izotopi este o metodă eficientă în aproape 90% dintre cazuri. Tratamentul de elecție este evacuarea hematomului printr-un orificiu de trepan. Colecțiile mici pot fi lăsate să se resoarbă spontan, sub o atentă supraveghere. Corticoterapia ar putea avea un rol, deși incert, în cazurile medii; hematomul subdural nu va fi niciodată tratat fără avizul specialistului neurochirurg. O privire asupra rezultatelor recente arată o mortalitate generală de 6%, care s-a modificat puțin după apariția CT. Alți 5% rămân cu deficite majore, în timp ce 89% au o evoluție favorabilă. De menționat că prognosticul nu este legat de vârstă și de aceea hematoamele trebuie căutate și tratate la orice vârstă.

Hidrocefalia

Hidrocefalia este rară, ca rezultat al obstrucției circulației lichidului cefalorahidian, și nu trebuie confundată cu lărgirea ventriculilor *ex vacuo*, care se însoțește de atrofia corticală secundară traumatismului cranian sever. Hidrocefalia poate fi cauzată de fibroză, sechelă a sângerării în fazele inițiale, iar acești pacienți beneficiază de montarea unui șunt ventriculo-peritoneal pentru drenarea lichidului cefalo-rahidian.

Leziuni cerebrale la boxeri; encefalopatia posttraumatică

Se cunoaște de mult că unii boxeri dezvoltă un sindrom caracterizat prin diminuarea memoriei, iritabilitate, dizartrie, manifestări piramidale și ataxie. Acestea apar în general după o carieră fără succese – ceea ce a sugerat termenul de "beția pumnului". Deși în unele cazuri tulburările apar ca simple accelerări ale procesului fiziologic de îmbătrânire, alteori evoluția este mult mai rapidă. În astfel de cazuri, studiile anatomo-patologice au arătat o mai importantă lezare a hipocampului și a corpiilor mamilari.

Este demonstrat clinic faptul că traumatismele craniocerebrale minore repetate din multe alte sporturi (de exemplu: echitația) pot fi cauze cumulative pentru leziuni cerebrale și, în prezent, există preocuparea de a avertiza sportivii asupra riscurilor practicării unor sporturi. Deși în mod obișnuit boxerii care au suferit un knock-out sunt sfătuiți să suspende pentru un timp activitatea competițională, nu se știe exact cât timp ar trebui să dureze pauza sau dacă practicarea în continuare a boxului după o pauză ar fi "sigură" din punctul de vedere al sănătății lor.



## Bibliografie

- Adams, J.H., Graham, D.I., Scott, G., Parker, L.S., and Doyle, D., (1980). *Brain damage after fatal non-missile head injury*. In: *Journal of Clinical Pathology* 33, 1132-45.
- Anon (1984). *Guidelines for initial management after head injuries in adults*. In: *British Medical Journal* 288, 983-5.
- Brooks, N., et al. (1984). *Closed head injury. Psychological, social and family consequences*. Oxford University Press.
- Fenton Lewis, A. (1983). *The management of acute head injury*. Harrogate Seminar Report 8, Department of Health and Social Security, London.
- Jennett, B. and Teasdale, G. (1981). *Management of head injuries*. F.A. Davies, Philadelphia.
- Teasdale, G. and Jennett, B. (1974) *Assessment of impaired consciousness and coma*. In: *Lancet* ii, 81-4.
- Teasdale, G. M., et al. (1990). *Risks of acute traumatic intracranial haematoma in children and adults: implications for managing head injuries*. In: *British Medical Journal* 300, 363-7.



## 15. Infecțiile sistemului nervos – prezentare clinică

### 15.1. Meningitele bacteriene

D.W.M.CROOK, PRIDA PHUAPRADIT ȘI  
D.A.WARRELL

(Traducerea: Carolina Ionete-Gubavu, Adina Petrea)

Meningita bacteriană, cunoscută de asemenea ca meningită piogenică sau purulentă, este o inflamație a leptomeningelui cu infectarea lichidului cefalorahidian (LCR) în spațiul subarahnoidian al creierului, măduvei spinării și în sistemul ventricular.

#### Anatomia spațiului subarahnoidian

În absența unor blocaje patologice, bacteriile intrate în spațiul subarahnoidian la orice nivel se pot răspândi pe suprafața creierului și în spațiile perivasculare Virchow Robin. După ce ajung în cisternele bazale, bacteriile pot trece prin orificiile Luschka și Magendie în ventriculul al patrulea, de aici prin apeductul cerebral Sylvius ajung în ventriculul al treilea, iar prin orificiul interventricular al lui Monro în ventriculii laterali. Empiemul subdural (pahimeningita internă) sau exsudatul ce complică leptomeningita se pot răspândi liber pentru că arahnoida și dura mater sunt aproape complet separate. În contrast cu aceasta, datorită aderenței foarte puternice a durei mater pe periostul cranial, colecțiile epidurale de puroi sunt localizate. La nivelul măduvei spinării, spațiul epidural constă în cea mai mare parte din grăsime, ceea ce permite extensia abceselor epidurale spinale posterior la nivelul mai multor niveluri vertebrale. În interiorul spațiului subarahnoidian și al sistemului ventricular, infecția bacteriană poate produce blocaje ale circulației LCR în special la nivelul găurilor de comunicare sau apeductului cerebral, producându-se hidrocefalia obstructivă sau blocajul spinal. Dacă reabsorbția LCR la nivelul granulațiilor subarahnoidiene este blocată de un hematoma subarahnoidian, sau de un empiem sau de tromboza venelor cerebrale și a sinusurilor venoase, se va produce o hidrocefalie comunicantă. În cazul pacienților cu meningită, hipertensiunea intracraniană poate fi determinată de prezența unui edem cerebral, de dilatația ventriculară urmată de hidrocefalie, sau de colecțiile purulente subdurale sau epidurale. Hidrocefalia obstructivă și colecțiile purulente intracraniene prezintă cele mai mari riscuri de hernieri cerebrale după o eventuală puncție lombară.

Datorită faptului că traseul nervilor cranieni și a arterelor cerebrale străbate meningele bazal inflammat, aceste elemente anatomice pot fi lezate secundar în cadrul unei meningite bacteriene. Unii nervi cranieni pot fi comprimați de hipertensiunea intracraniană (VI), prin hernieri cerebrale (III) sau pot suferi ischemii determinate de o vasculită.

### Meningitele acute bacteriene

#### Clasificare

Meningitele bacteriene apar într-un număr mare de situații clinice, fiecare dintre ele prezentând particularități etiologice, clinice, terapeutice și prognostice. Meningita spontană este cea mai importantă categorie clinică și poate fi împărțită în trei tipuri clinice: meningita neonatală (sau a nou-născutului), meningita copilului și meningita adultului. Meningita posttraumatică apare după o intervenție neurochirurgicală sau o fractură de craniu. Meningita poate apărea ca o complicație a unui șunt sau drenaj al LCR. Meningita bacteriană poate fi, de asemenea, considerată ca o infecție dobândită în comunitate sau nosocomială (dobândită în spital) (tabelul 15.1).

**Tabelul 15.1. Factorii predispozanți în 404 episoade unice de meningită bacteriană spontană la adult, Massachusetts General Hospital, Boston, USA, 1961-88.**

Factor	Dobândită în comunitate (N=253)(%)	Spitalicească (N=151)(%)
Otită medie acută	19	1
Otită medie cronică	7	0
Sinuzită	12	4
Pneumonie	15	8
Endocardită	7	1
Traumatism cerebral		
Recent	5	13
Vechi	4	0
Intervenție neurochirurgicală recentă <sup>(A)</sup>	0	68
Dispozitive neurochirurgicale <sup>(B)</sup>	1	32
Status imun alterat	19	31
Diabet zaharat	10	6
Alcoolism	18	5
Fistulă LCR	8	13
Niciunul din factorii de mai sus	25	8

<sup>(A)</sup> Recent înseamnă traumatism cranian sau neurochirurgical la mai puțin de o lună înainte de debutul meningitei; vechi, peste o lună înainte de debutul meningitei.

<sup>(B)</sup> Dispozitivele neurochirurgicale includ ventriculostomii, șunt ventriculo-peritoneal, șunt ventriculoatrial, cateter lombar epidural, cateter lomboperitoneal și stimulator dorsal spinal.

(Reproducere după Durand și colab. (1993), cu permisiune)

#### Agenți etiologici și epidemiologie

Speciile bacteriene care pot cauza meningita variază după regiunile geografice și cu categoriile clinice menționate anterior. Vârsta și condițiile socio-economice au de asemenea o influență majoră asupra numărului de infecții și mortalității prin meningita bacteriană spontană.

Meningita neonatală este de obicei cauzată de trei specii: streptococii din grupul B (*Streptococcus agalactiae*), *Escherichia coli* K1 capsulată și *Listeria monocytogenes*. Un număr mare de alte microorganisme au fost raportate ca agenți cauzali ai



meningitei bacteriene. Cel mai adesea infecțiile pot apărea în perioada post partum, dar pot apărea și mai târziu de 6 săptămâni după naștere. Ruperea prematură a membranelor și greutatea mică la naștere sunt factori majori de risc.

Meningita spontană la copii (sub 14 ani) este de obicei cauzată de *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*. Din 1990, în multe țări din lume a fost introdus programul de vaccinare împotriva *Haemophilus influenzae* tip B (Hib), astfel că s-a produs o scădere până la dispariție a meningitelor Hib. Rata cea mai mare de atacuri a celor trei specii bacteriene este situată la copiii sub 1 an și scade rapid cu creșterea în vârstă. Scăderea susceptibilității la acești agenți cauzali rezultă din obținerea de protecție imunitară datorată creșterii eficienței porții nasofaringiene în această privință.

La adult, meningita spontană dobândită este de obicei cauzată de *Neisseria meningitidis* și *Streptococcus pneumoniae* care însumează aproape 70 – 80% din cazuri. *Listeria monocytogenes*, bacili aerobi Gram-negativi (ca *Escherichia coli*), *Haemophilus influenzae* și *Staphylococcus aureus* produc aproape 20 – 30% din meningitele adulților (tabelul 15.2).

Tabelul 15.2. Etiologia meningitei bacteriene unice la adult, Massachusetts General Hospital, Boston, USA, 1962-1988

Microorganisme	Dobândită în comunitate, N=253(%)	Spitalicească N=151 (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	97(38)	8(5)
Bacili Gram negativi	9(4)	57(38)
<i>Neisseria meningitidis</i>	35(14)	1(1)
<i>Streptococi</i>	17(7)	13(9)
<i>Enterococ</i>	0	4(3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	13(5)	13(9)
<i>Listeria</i>	29(11)	5(3)
<i>monocytogenes</i>		
<i>Haemophilus influenzae</i>	9(4)	6(4)
Specii mixte	6(2)	10(7)
Stafilococi coagulazo-negativi	0	13(9)
Alte	4(2)	5(3)
Culturi negative	34(13)	16(11)

Procentajele nu totalizează totdeauna 100% datorită rotunjirilor.  
Reproducere după Durand și colab. (1993), cu permisiune.

Numărul de infecții date de *Neisseria meningitidis* este de obicei mic (1–5 cazuri /  $10^5$  persoane / an) și considerat endemic, deși ocazional incidența acestei meningite poate crește și chiar poate atinge proporțiile unei epidemii (de exemplu > 300 cazuri /  $10^5$  persoane / an). Aglomerarea pare să joace un rol important în aceste epidemii, de exemplu în cazul recruților militari, minerilor sud-africani și a altor grupuri de populații ce trăiesc într-un mediu închis. Numărul de meningite cu *Neisseria meningitidis* poate crește secundar unei epidemii de gripă A. Totuși, originea precisă a marilor epidemii ce au afectat țări ca Brazilia în 1970 și Africa subsahariană au rămas de neexplicat. Capsula bacteriană joacă un rol important în determinarea capacității de invazie a *Neisseria meningitidis*. Serogrupurile incapsulate A, B și C apar sporadic și produc izbucniri ale infecției, în timp ce serogrupurile Y, W, Z, W-135 și 29-E produc numai cazuri sporadice.

Rata meningitelor cu *Streptococcus pneumoniae* (1–2 cazuri /  $10^5$  persoane / an) este constantă în lume. Aceasta poate crește la persoanele în vârstă (> 70 ani). Un număr mare de meningite pneumococice arată un focar de infecție asociat. Otita medie și

sinuzita sunt găsite în aproximativ 30% din cazuri, iar pneumonia în peste 25% din cazuri. Hipogammaglobulinemia (primară sau secundară – de exemplu sindromul nefrotic sau leucemia cronică limfocitară), talasemia și traumatismele cutiei craniene sunt factori de risc pentru apariția unei meningite pneumococice.

*Streptococcus suis* (Grup R hemolitic), serotipurile 2,4 și 14 sunt cauze importante ale meningitelor (și rar ale endocarditelor infecțioase) în Estul îndepărtat (Hong-Kong, Thailanda) și în alte țări, legate de contactul ocupațional cu porcinele. În Olanda, incidența meningitelor cu *Streptococcus suis* în cazul lucrătorilor cu porcine sau la abator a fost de 3 /  $10^5$  persoane / an și este acum cauza cea mai frecventă de meningită bacteriană în Hong-Kong. Căile posibile de intrare a microorganismului includ leziuni cutanate la peste 40% din pacienți, precum și tractul respirator și cel digestiv..

*Listeria monocytogenes* determină doar câteva cazuri de meningită, cu o rată de 0,2–0,4 cazuri/ $10^5$  persoane/an sau 1–5% din cazurile de meningită. Creșterea numărului acestor meningite a fost asociată cu consumul de alimente contaminate cum sunt brânzeturile din lapte nepasteurizat, pateurile și carnea de pui prost refrigerate. Persoanele la vârste extreme, femeile însărcinate și pacienții imunosupresați cu corticoizi, agenți alchilanți ca azatioprină, prezintă un risc crescut de listerioză. *Staphylococcus aureus* determină 1–5% din cazurile de meningită spontană și de obicei apare în asociere cu endocardita infecțioasă. Meningita cu *Haemophilus influenzae* capsulat tip B și necapsulat numără peste 5% din cazurile de meningită la adulți. Meningita cu bacili aerobi Gram negativi (*Escherichia coli*) apare în special la indivizii în vârstă, tarați sau diabetici. Sursa în aceste infecții este de obicei situată în tractul urinar.

Meningita posttraumatică apare la pacienții care au suferit traumatisme craniene sau vertebrale (de exemplu: fractură craniană) sau care au suferit o intervenție chirurgicală la nivelul capului, gâtului sau coloanei vertebrale. Ea apare de obicei în asociere cu o fistulă LCR, curând după traumatism dar și la câțiva ani după acesta. Riscul de producere a meningitei este ridicat la 25% în cazul fistulei LCR aparentă clinic. Etiologia depinde de faptul că infecția este spitalicească sau comunitară. Majoritatea celor spitalicești este cauzată de bacili aerobi Gram negativi cum sunt *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, alte *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* spp și *Pseudomonas* spp (tabelul 15.2). Mai puțin frecvent se întâlnesc *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* și alte bacterii din flora căilor respiratorii superioare. Meningita posttraumatică comunitară este cauzată în principal de *Streptococcus pneumoniae* (> 90%) și *Haemophilus influenzae*. Alte specii bacteriene au fost raportate drept cauze rare ale meningitei posttraumatice.

Meningita asociată dispozitivelor neurochirurgicale este bine recunoscută ca entitate și apare la pacienții cu drenaj sau șunt al LCR. Cele mai multe infecții sunt nosocomiale și sunt cauzate de stafilococii coagulazo-negativi (50–60%) și *Staphylococcus aureus* (15–30%). Bacili aerobi Gram-negativi, *Streptococcus* spp., *Corynebacteria* spp. și *Propriobacterium acnes* sunt, de asemenea, citați. Aceste infecții apar de obicei în primele luni de la montarea dispozitivelor. Ocazional au fost citați și *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* și *Haemophilus influenzae*.

Meningita recurentă este mai rară (< 10% din totalul meningitelor), dar bine definită ca entitate clinică. Aceste cauze de meningită recurentă prezintă frecvent asocierea cu un defect anatomic (de exemplu fistulă LCR sau spina bifida) sau cu un defect imunologic. Deficitele imunologice care predispun cel mai adesea la meningită recurentă sunt hipogammaglobulinemia și deficiențele complementului seric.



## Patogenie

Contaminarea și modul de invazie al LCR variază cu tipul de meningită. Totuși, o dată infecția stabilită, afectarea inflamatorie și fiziopatologia sunt remarcabil de asemănătoare pentru toate tipurile de meningită.

În cazul meningitei neonatale, contaminarea se face prin contactul cu vaginul și perineul matern sau cu mediul ambiant postnatal. Trei germeni și anume *Streptococcus agalactiae* (streptococ din grupul B), *Escherichia coli* și *Listeria monocytogenes* invadează gazda, produc septicemie și ca rezultat meningita. O trăsătură neobișnuită pentru tulpinile de *Escherichia coli* și pentru o mare parte din tulpinile de *Streptococcus agalactiae* (tip KI și respectiv tip III capsulate) este capsula lor constituită din acid polisialic. Remarcabila asemănare a acestui tip de capsulă la cele două tulpini sugerează un anume rol în patogenia meningitelor neonatale.

Microorganismele care provoacă meningitele spontane, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Neisseria meningitidis* sunt achiziționate prin contact interpersonal. La purtătorii asimptomatici există un echilibru stabil între microbi și gazdă și acesta este cazul majoritar. Invazia și infecția gazdei cu apariția bolii este din fericire rară și reprezintă o ruptură catastrofică a relației de echilibru dintre bacterie și gazdă. Invazia gazdei are loc la scurt timp după contaminare, astfel încât gazda este surprinsă nepregătită imun. La purtătorii sănătoși a existat suficient timp pentru obținerea imunității și a rezistenței față de boală. Cel mai mare risc de boală este deci situat în primii ani de viață când o gazdă nepregătită imunologic vine în contact cu acești agenți patogeni. Poarta de intrare nu este cunoscută precis pentru nici unul din cei trei agenți patogeni. Studii experimentale sugerează că nasofaringele este probabila poartă de intrare pentru *Haemophilus influenzae*. Invazia poate fi asigurată de un singur microorganism pătruns în sânge, care se multiplică și produce septicemia. Bacteriile pătrund ulterior în LCR proporțional cu bacteriemia realizată; deci, invazia în LCR este probabil dependentă de concentrația microorganismelor din sânge și, de asemenea, de speciile de germeni care determină bacteriemia (de exemplu, bacterii ca enterococii pot realiza bacteriemii ridicate cu pătrunderi rare în LCR, în timp ce *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* și *Streptococcus pneumoniae* pătrund frecvent în LCR). Germenii, o dată pătrunși în LCR, se multiplică și meningita purulentă devine inevitabilă.

Germenii meningitelor posttraumatice pătrund în LCR prin invazie directă, la nivelul defectelor anatomice. Bacteriemia, un eveniment comun, este deci secundară meningitei. Meningitele datorate șunturilor neurochirurgicale sunt cauzate de germeni care populează pielea și care contaminatează plăgile chirurgicale și materialele protetice în timpul actului chirurgical. Șunturile infectate devin în timp acoperite de un strat bacterian aderent denumit în mod obișnuit biofilm. Germenii care alcătuiesc biofilmul nu sunt afectați de nivelurile plasmatice ale antibioticelor atinse în clinică în mod curent. Aceste infecții sunt deci incurabile dacă nu se schimbă materialul neurochirurgical folosit.

Îndată ce bacteriile au pătruns în spațiul subarahnoidian, ele se multiplică, în LCR multiplicarea nefiind inhibată de mecanismele de apărare ale gazdei. Neutrofilele care se acumulează rapid în LCR infectat au un rol inhibitor slab asupra înmulțirii bacteriei la animalul de experiență. Complementul este atât de scăzut în LCR încât nu pare să aibă vreun efect antibacterian. Investigațiile făcute asupra mediatorilor răspunsului inflamator sunt incomplete, dar studiile făcute asupra meningitelor cu pneumococ și cu *Haemophilus influenzae* au

identificat unele trăsături importante ale reacției inflamatorii. Membrana pneumococului are un mare potențial inflamator. Această proprietate poate fi atenuată cu inhibitori de ciclooxygenază și astfel se poate aprecia rolul prostaglandinelor în acest lanț patogen. Rolul citokinelor în LCR nu a fost încă pe deplin elucidat în acest tip de meningite. Totuși membrana pneumococului este un puternic inductor sistemic de interleukină I (IL-1) dar nu și de factor de necroză tumorală (TNF). Rolul exact al acestor mediatori în meningitele pneumococice rămâne neprecizat. Componentul bacterian principal din *Haemophilus influenzae* tip b pentru inducerea inflamației este lipopolizaharidul (LPS sau endotoxina), un inductor puternic al TNF și IL 1, care mediază răspunsul inflamator în spațiul subarahnoidian. Există sugestii asupra efectului doză-răspuns între lipopolizaharid și mediatorii inflamatori și astfel procesul care eliberează lipopolizaharidul poate exacerba reacția inflamatorie. A mai fost sugerat că unele antibiotice care cresc eliberarea de lipozaharid pot să exagereze temporar inflamația după modelul reacției Jarisch-Herxheimer.

Reacția inflamatorie din meningite este asociată cu un număr de modificări majore în fiziologia normală a LCR. În primul rând crește permeabilitatea barierei hematoencefalice, posibil de măsurat prin creșterea penetrării albuminei în LCR; de asemenea este mult crescută penetrarea antibioticelor în LCR. În al doilea rând, apare hipertensiunea intracraniană rezultată din edemul cerebral datorat acumulării de lichid interstițial; hidrocefalia comunicantă este cauzată de scăderea reabsorbției LCR, iar edemul structurilor tisulare nervoase este secundar agresărilor menționate mai sus. În al treilea rând, apare o vasculită care afectează vasele ce traversează spațiile subarahnoidiene. Această afectare vasculară nu numai că perturbă procesele normale de autoreglare a circulației cerebrale, dar, în cazurile severe, produce infarcte de parenchim cerebral vasculitice. Efectul major al hipertensiunii intracraniene și al vasculitelor este scăderea perfuziei cerebrale care determină hipoxia cerebrală generalizată.

## Patologie

În cadrul meningitei bacteriene există o inflamație acută a arahnoidiei și pieimater, însoțită de migrarea neutrofilelor și apariția unui exsudat de fibrină în LCR. Secreția purulentă se acumulează la suprafața creierului, la baza acestuia, în special în jurul originii nervilor cranieni și în jurul măduvei spinării. Vasele meningelui sunt dilatate, congestionate și pot fi înconjurate de puroi. Secreția purulentă și fibrina sunt regăsite și în ventriculi unde există o ventriculită, cu distrugerea stratului ependimar și o glioză subependimară. Dilatarea sistemului ventricular poate rezulta datorită unei hidrocefalii obstructive sau comunicante. Mai pot apărea și alte modificări precum sufuziuni subdurale sau empiemul, tromboza septică a sinusurilor venoase, hematomul subarahnoidian, compresiunea structurilor cerebrale cu producerea hipertensiunii intracraniene și, în secundar, hernierea lobului temporal sau a cerebelului. Modificări grave precum conul de presiune, care poate constitui o cauză importantă de deces, sunt foarte rar regăsite. În unele cazuri moartea poate fi determinată de o septicemie secundară (fig. 15.1) deși cunoscuta hemoragie suprarenală bilaterală (Sindromul Waterhouse-Friederichsen) poate fi mai degrabă un fenomen terminal decât o cauză de insuficiență suprarenală cum s-a considerat inițial. Pacienții cu septicemie meningococică pot dezvolta edem pulmonar acut. Miocardita este foarte frecvent întâlnită la anumite grupuri de pacienți. Histologic se descrie miocardită acută interstițială, uneori cu necroză miocardică și tromboză a micilor arteriole. Pericardita și exsudatele pericardice sunt caracteristice în special infecțiilor meningococice din grupul C. Miocardita și sindromul Waterhouse-Friederichsen apar, de asemenea, dar mai puțin frecvent decât în septicemiile meningococice, în



septicemiile cauzate de *Haemo-philus influenzae*, pneumococice, streptococice și infecțiile stafilococice.



Fig. 15.1. Pacient nigerian cu meningită pneumococică și septicemie care a dezvoltat uremie și ulterior a decedat prin insuficiență renală. Aceasta ilustrează importanța complicațiilor septicemice în afara sistemului nervos central ce pot determina mortalitate (Copyright D.A. Warrell).

## Manifestări clinice

Meningita acută bacteriană prezintă o mortalitate de 70 – 100% la pacienții netratați. Întârzierea introducerii tratamentului crește riscul unor sechele neurologice permanente. Diagnosticul cât mai precoce este de aceea foarte important și este foarte clar din experiența noastră și din literatura medicală că suspiciunea clinică de meningită este imposibilă mai ales la nou-născuți și la copii mici. Când meningita este secundară unei alte infecții, cum este pneumonia pneumococică sau otita medie cu *Haemophilus influenzae*, simptomele principale sunt cele ale infecției originare. Perioada de incubatie este doar de câteva zile. Ocazional, progresia este atât de rapidă (*Neisseria meningitidis*) încât pacientul devine comatos în câteva ore după primele simptome. Manifestările prodromale includ stare generală proastă, neliniște sau iritabilitate urmate de febră, cefalee, mialgii și vărsături. Convulsiile apar la nou-născuți și la copii și meningita trebuie întotdeauna să intre în diagnosticul diferențial al convulsiilor febrile la copil. Fotofobia, somnolența sau alterarea stării de conștiință apar mai târziu. Cefaleea devine rapid severă și domină tabloul clinic. La copiii mai mari și la adulți, simptomele cele mai sugestive de meningită sunt iritabilitatea, cefaleea severă și vărsăturile iar în infecțiile meningococice diareea este un sindrom nespecific comun iar erupția cutanată de tip vasculitic este un semn crucial. Un simptom timpuriu al septicemiei meningococice este durerea în gambe.

Rar există dubii că adulții sau copiii cu meningită sunt grav bolnavi. Meningismul este cel mai bine evidențiat prin flexia pasivă ușoară sau rotația gâtului pacientului culcat. Dacă pacientul își poate flecta foarte bine capul, este puțin probabil să fie meningită. Obținerea semnului lui Kernig se face prin flectarea membrelor inferioare din

articulația șoldului. Pacienții cu meningism flectează genunchii. Semnul lui Brudzinsky este obținut mai bine când pacientul stă în decubit dorsal, cu membrele inferioare întinse. Flexia ușoară a gâtului va produce o flexie compensatorie a coapselor, genunchilor și uneori și a membrelor superioare. Mai târziu, pacienții cu meningism important stau într-o poziție caracteristică, cu gâtul și spatele în extensie maximă (fig. 15.2), ca în opistotonusul tetanic. Cauzele locale ale contracturii gâtului cum sunt infecțiile locale (de exemplu în mușchii nuchali), spondiloza cervicală (în special la bătrâni), artritele temporomandibulare, afecțiunile dentare și leziunile faringiene trebuie considerate în diagnosticul diferențial. Meningismul este găsit, de asemenea, și la pacienții fără meningită și care au alte boli febrile cum ar fi pielonefrita. Meningismul poate fi redus sau absent la pacienții imunosupresați. Fundul de ochi trebuie examinat înainte de puncția lombară. Edemul papilar este sugestiv pentru edemul cerebral sau procese înlocuitoare de spațiu precum abcese cerebrale sau colecții purulente subdurale ori epidurale. Absența edemului papilar nu exclude totuși un edem cerebral și, dacă există dubii, se poate efectua și un examen computer tomografic care trebuie să preceadă puncția lombară. Pulsatiile venelor retiniene exclud o hipertensiune intracraniană. Retinopatia hipertensivă poate sugera o encefalopatie hipertensivă, iar hemoragiile subhialoidiene pot sugera o hemoragie subarahnoidiană. Pacienții cu meningită meningococică asociată cu antigenemie meningococică prezintă o erupție peteșială (fig. 15.3) care poate apărea de la început pe fața anterioară a gambei sau pe fața volară a antebrațului. Peteșiile pot fi vizibile și pe conjunctiva bulbară și tarsală (fig. 15.4) și pe palat. O erupție identică este uneori observată la pacienți cu infecție cu echovirus tip 9, leptospiroză, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus suis* (Planșa II) *Haemophilus influenzae*, *Salmonella typhi* și alte infecții, în special cele asociate cu endocardita bacteriană. Leziunile de tip vasculitic, de culoare brună sau roșie din meningita meningococică sunt inconfundabile (fig. 15.5 și 15.6) și caracteristic acestora, halucele și degetele devin necrotice (fig. 15.7).



Fig. 15.2. Fată nigeriană în comă datorată unei meningoencefalite meningococice severe. Observați extensia capului, privirea disociată și herpesul labial. (Copyright D.A. Warrell).





Fig. 15.3. Peteșii cutanate la un pacient cu meningită acută meningococică. (Copyright D.A. Warrell).



Fig. 15.4. Peteșii conjunctivale la un băiat nigerian cu meningită meningococică. (Copyright D.A. Warrell).

Se asociază în plus o hipotensiune importantă, șoc cu cianoză periferică și hemoragii spontane sistemice. Herpesul labial este observat frecvent în toate formele de meningită bacteriană, fiind provocat de febră (fig. 15.2 și 15.8). Examenul fizic trebuie să excludă otita medie, sinuzita, mastoidita, infecțiile nasofaringiene și alte posibile localizările septice. La pacienții cu meningită bacteriană recurentă trebuie căutat un sinus dermal congenital care este, de obicei, situat pe linia mediană între ceafă și cocis și este frecvent marcat de un grup de fire de păr lungi. Scurgerile apoase din nas și ureche trebuie recoltate și testate pentru glucoză, pentru a exclude o fractură de bază de craniu cu fistulă LCR secundară.

Leziunile nervilor cranieni pot fi evidente pe măsură ce boala evoluează. Cel mai frecvent sunt atinși nervii VI

(fig. 15.8), III, VII, VIII și II. Pacienții care devin inconștienți (meningoencefalomielită) pot pierde toate semnele de meningism și dezvoltă semne neurologice de focar, crize parțiale convulsive, pareze disociate ale privirii, semne piramidale și mișcări involuntare. Leziunile vasculare pot produce hemipareze sau tetrapareze, modificări de limbaj și defecte de câmp vizual. Surditatea senzorială bilaterală apare devreme, la 2–9 zile după debutul simptomelor, la majoritatea pacienților cu meningită cu *Streptococcus suis* tip 2. Inițial asociată cu tinitus și vertij, aceasta poate evolua spre surditate completă în 24 de ore. Bacteriile probabil invadează cohleea prin canalul cohlear din spațiul subarahnoidian și produc o labirintită supurată și surditate acută. Semnele asociate ale meningitei cu *Streptococcus suis* includ paralizia de nerv III, artrită septică (Planșa I) și leziuni cutanate purpurice (Planșa II).

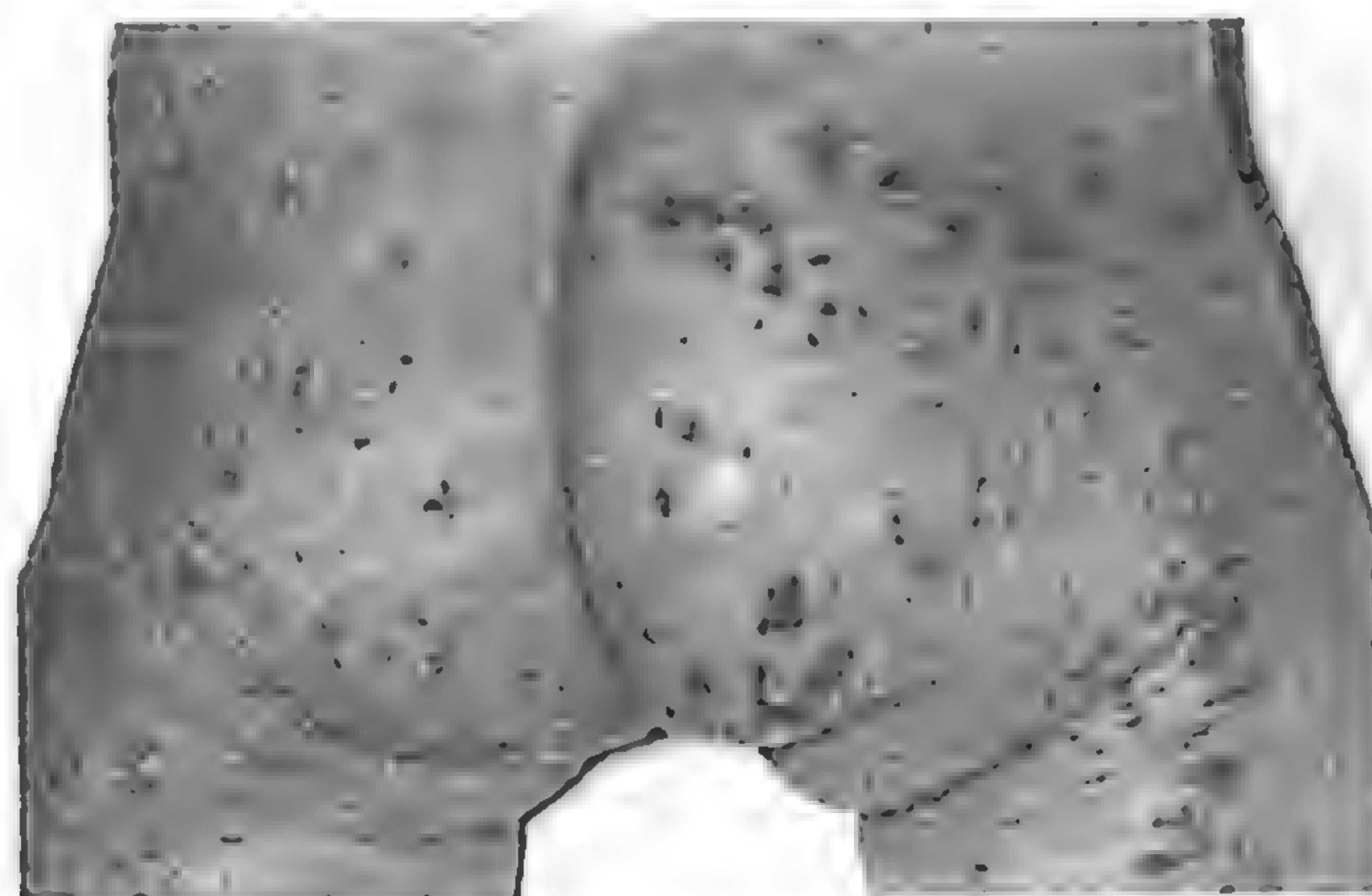


Fig. 15.5. Eruptie în septicemia meningococică la un copil englez.

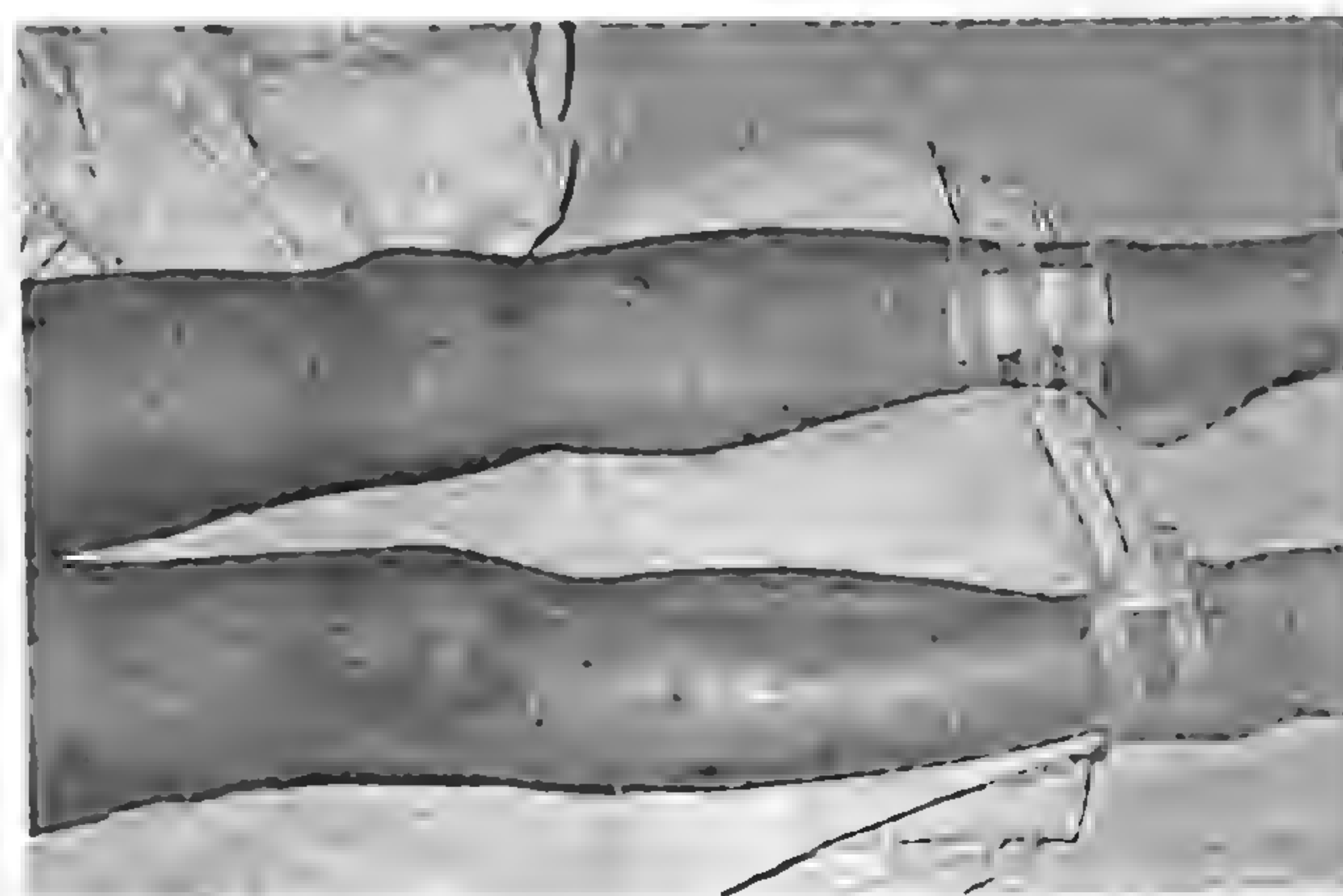


Fig. 15.6. Eruptie vasculitică la un băiat din Vietnam cu meningită meningococică și meningococemie. (Copyright D.A. Warrell).

Edemul papilar, cu sau fără semne de hipertensiune intracraniană (vărsături, comă, hipertensiune arterială, bradicardie) și semnele neurologice de focar sugerează o efuziune subdurală sau un empiem. Aceasta este mai frecventă la copiii sub doi ani cu meningită dată de *Haemophilus influenzae*.



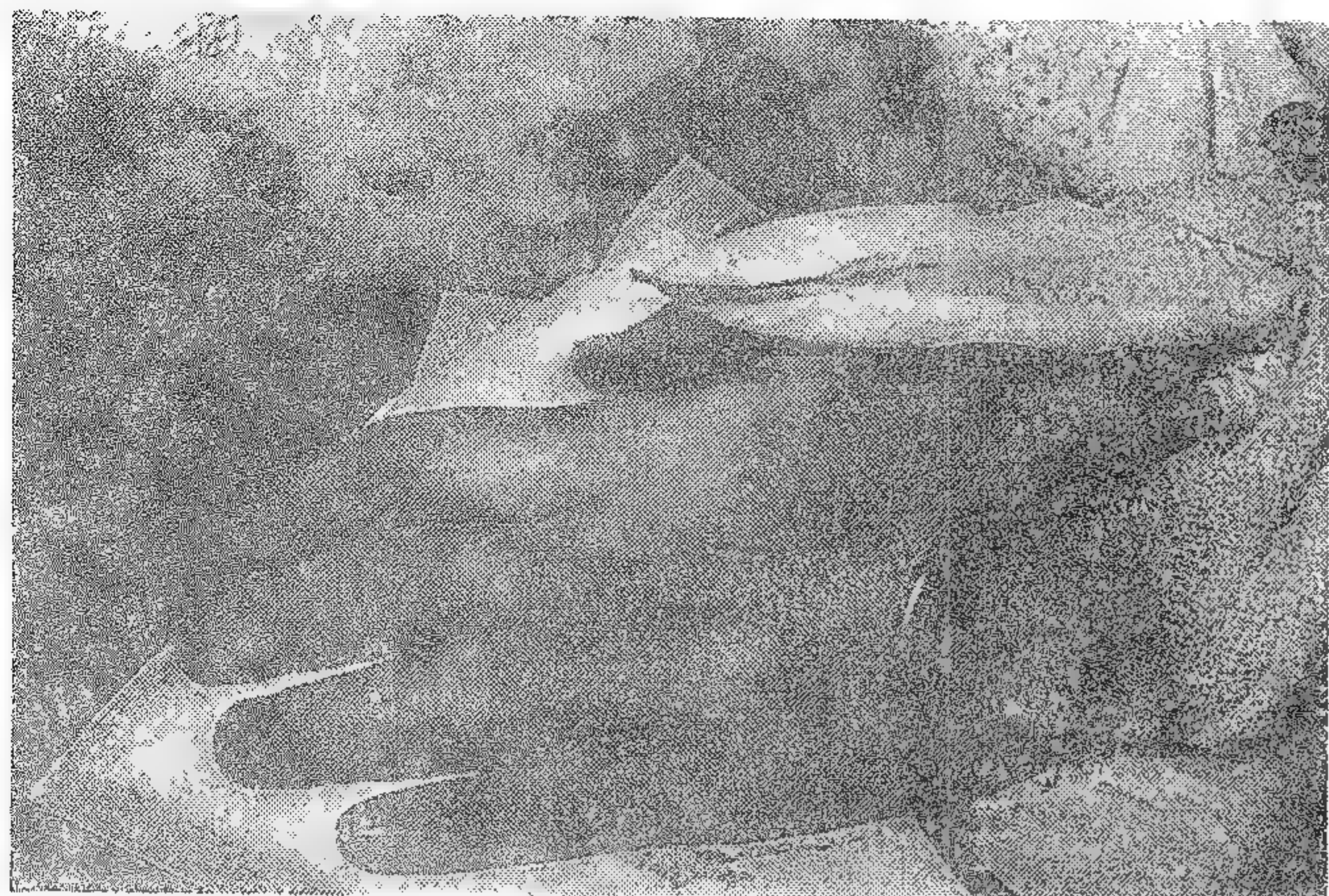


Fig. 15.7. Gangrenă a degetelor la un bărbat cu meningococemie fulminantă. Trei din membrele sale vor trebui probabil amputate. (Copyright D.A. Warrell).



Fig. 15.8. Bărbat nigerian convalescent după meningită meningococică. Observați leziunea nervului VI drept și herpesul labial. (Copyright D.A. Warrell).

### Nou-născuții și sugarii

Meningita este un diagnostic dificil la această grupă de vârstă. Sugarii devin iritabili sau apatici și prezintă bombarea fontanelor, dehiscența suturilor craniene, meningism și opistotonus și pot dezvolta convulsii. Aceste semne nu se întâlnesc la nou-născut care poate prezenta uneori depresie respiratorie, diaree și icter.

### Meningita posttraumatică

Această entitate este deseori greu de diferențiat de meningita spontană. Totuși, la pacienții obnubiți sau inconștienți care au suferit un traumatism cranian recent, câteva semne clinice pot fi prezente. Febra și o deteriorare a stării de conștiență sau scăderea funcțiilor vitale pot fi singurele semne ale meningitei. Descoperirea unei fistule LCR ajută la susținerea existenței unei meningite la acești pacienți, însă în multe cazuri nu se poate detecta nici o fistulă.

### Infecția șuntului LCR

Pacienții se prezintă cu semnele clasice ale meningitei spontane, mai ales dacă sunt implicate microorganisme virulente. Cel mai frecvent tablou clinic este reprezentat de apariția insidioasă a semnelor de blocaj al șuntului, cu cefalee, vărsături, febră și alterarea stării de conștiență. Febra este un semn important dar inconstant și este prezent în maximum 20 % din cazuri. Șunturile pot fi infectate fără a cauza meningită și în acest caz simptomele infecției sunt situate în porțiunea distală a șuntului. Șunturile care se termină în sistemul venos produc o afecțiune similară cu endocardita bacteriană subacută asociată cu glomerulonefrită (nefrită de șunt). Infectarea părții distale a șuntului peritoneal produce tabloul clinic al peritonitei.

### Diagnostic

#### Examinarea lichidului cefalorahidian

Analiza LCR este crucială pentru diagnosticul meningitei. Riscul cel mai important al puncției lombare este decesul prin angajarea conului de presiune. Acest risc este maxim la pacienții cu procese înlocuitoare de spațiu sau cu edem cerebral posttraumatic. În cazurile cu meningită spontană este din fericire o complicație rară. Pacienții cu semne clinice sugestive de hipertensiune intracraniană (de exemplu edem papilar, pierderea pulsațiilor venelor retiniene, semne neurologice de focar, bradicardie și comă) trebuie investigați prin CT sau RMN cerebral, dacă este posibil, pentru a exclude o leziune înlocuitoare de spațiu sau un edem cerebral sever. În meningită, presiunea LCR este frecvent crescută ( $> 200$  mm), fiind rareori și mai mare de 500 mm, ceea ce sugerează un pericol potențial de producere a conului de presiune. Alte contraindicații pentru puncția lombară sunt procesele septice locale la locul puncției și orice suspiciune clinică de compresie medulară.

În cazul suspiciunii unei meningite este foarte important examenul microscopic al LCR pentru hematii, leucocite, microorganisme, dozarea glucozei și proteinelor și însămânțarea pe culturi (tabelul 15.3). Creșterea numărului de leucocite în LCR apare în majoritatea cazurilor de meningită bacteriană, însă rareori numărul poate fi normal ( $< 6$  leucocite/ $\mu$ l, limfocite). În majoritatea cazurilor ( $> 90\%$ ) există un număr mai mare de 100 de leucocite/ $\mu$ l. De asemenea, este important și tipul de leucocite prezente. Cele mai multe cazuri ( $> 80\%$ ) prezintă  $> 80\%$  neutrofile. A fost găsită ocazional și o predominanță limfocitară, în special la debutul meningitelor bacteriene și în asociere cu *Listeria monocytogenes*. Uneori se pot decela și hematii sau o xantocromie. Un număr foarte mare din infecțiile nebacteriene și alte stări noninfecțioase determină pleiocitoză în LCR. În acest sens, debutul meningitelor virale, focarele septice parameningeale,



tumorile cerebrale și meningeale, infarctele cerebrale, meningita chimică, meningita aseptică secundară administrării de imunoglobuline, vasculitele cerebrale, demielinizarea nu pot fi diferențiate de o meningită bacteriană.

**Tabelul 15.3. Modificările LCR în 493 de cazuri de meningită bacteriană la adulți în Massachusetts General Hospital, Boston, USA, 1962-88**

Variabile	Meningite dobândite spontan (N=296)(%)	Nosocomiale (N=197) (%)
Presiunea LCR (mm H <sub>2</sub> O)		
1-139	9	23
140-299	52	52
300-399	20	11
≥ 400	19	15
Număr de leucocite/mm		
0-99	10(13)	17(19)
100-4999	61(59)	65(62)
5000-9999	15(15)	11(12)
≥ 10 000	13(13)	7(8)
Procent de neutrofile		
0-19	2	2
20-79	19	31
≥ 80	79	66
Proteine totale (mg/dl)		
0-45	4	6
46-199	40	42
≥ 200	56	52
Glucoză < 40mg/dl	50	45
Germen Gram - pozitivi	60	46
Culturi pozitive	73	83

Reproducere după Durand și colab. (1993), cu permisiune.

Detectarea bacteriilor în LCR confirmă diagnosticul de meningită bacteriană. Colorația Gram decelează bacteriile în 50 – 80% din cazuri. Colorația Gram poate identifica anumite specii bacteriene, dar trebuie știut că până la 10% din examenele efectuate sunt interpretate greșit. De aceea este prudent să se administreze inițial o terapie empirică adecvată care să poată fi schimbată într-una specifică doar când microorganismele infectante au fost izolate și identificate. Culturile acestor microorganisme au o sensibilitate de aproximativ 80% în cazurile netratate. Microorganismele sunt mult mai greu de descoperit în cazurile parțial tratate. Izolarea unui microorganism nu este de ajutor doar în stabilirea unui diagnostic, dar permite și identificarea și sensibilitatea acestor agenți etiologici. Cultura obținută poate fi folosită, de asemenea, pentru a decide dacă este necesară o antibioprolaxie, izolarea pacienților și alte măsuri de sănătate publică.

Măsurarea nivelului glucozei în LCR este utilă pentru diagnosticul de meningită bacteriană. O concentrație a glucozei < 40 mg % este considerată mică și este găsită la 50–70% din cazuri. În multe cazuri ea poate fi chiar nedozabilă. Nivelul glucozei din LCR depinde de nivelul acesteia din ser, o măsură mai fiabilă a hipoglicorahiei (scăderea glucozei în LCR) fiind raportul dintre concentrațiile glucozei în LCR și ser. Un raport sub 0,31 din glucoza serică indică o hipoglicorahie. Câteva alte situații patologice pot duce la scăderea concentrației glucozei în LCR. Acestea sunt: tuberculoza, sifilisul, meningita parazitara, fungică sau urliană, encefalita herpetică, meningita carcinomatoasă, sarcoidoza meningeală, hemoragii subarahnoidiene, hipoglicemia severă sistemică și foarte rare cazuri de vasculite ale sistemului nervos central.

Un nivel crescut al proteinelor în LCR este frecvent prezent, dar nespecific. Similar, măsurarea lactatului în LCR este utilă, dar nespecifică pentru meningite. Testele pentru antigenele bacteriene pot fi utile în detectarea prezenței capsulei bacteriene antigenice polizaharidice a pneumococilor, meningococilor, *Haemophilus influenzae* și streptococilor din grupul B. Aceste teste ating o sensibilitate și o specificitate de peste 90% în detectarea unor cauze specifice de meningită bacteriană. Detectarea lipopolizaharidelor prin testul Limulus este sugerată de anumiți autori.

Interpretarea rezultatelor examenului LCR depinde de tabloul clinic și de evoluția bolii. Meningita acută virală este cel mai comun diagnostic diferențial al meningitei bacteriene. LCR în meningita virală tipică conține cu preponderență limfocite <1000/μl și un nivel normal al glucozei. Din fericire, cei mai mulți pacienți cu meningită bacteriană prezintă o combinație a semnelor clinice și ale LCR suficientă pentru diagnostic. Totuși, în multe cazuri este imposibilă diferențierea dintre o meningită aseptică, o meningită cronică, o meningită bacteriană parțial tratată și o meningită acută bacteriană la debut. În aceste condiții este necesară inițierea unei terapii antibiotice empirice. În funcție de tabloul clinic al pacientului, poate fi necesară repetarea puncției lombare care poate pune diagnosticul (de exemplu în meningita cronică). Totuși, este importantă și aprecierea modificărilor secundare ale LCR din meningita bacteriană cum sunt pleiocitoza cu neutrofilie, scăderea nivelului glucozei și creșterea nivelului proteinelor, care pot persista pentru o săptămână sau chiar mai mult, dar trebuie să apară apoi o evoluție favorabilă progresivă cu tratamentul adecvat. Pleiocitoza și hipoglicorahia tipică meningitei acute bacteriene persistă mai multe zile după începerea tratamentului și este posibilă, astfel, diagnosticarea meningitei parțial tratate, în ciuda culturilor și colorațiilor negative.

## Alte teste

Hemoculturile ar trebui obținute la toți pacienții suspecți de meningită. Examenul radiologic al sistemului nervos central pot fi de ajutor. CT poate arăta dacă există un șunt obstruat sau nu, o fractură de bază de craniu, focare septice parameningeale (sinuzită, abces spinal epidural, abces cerebral).

## Diagnosticul diferențial

Iritația meningeală este observată în multe afecțiuni febrile, în special la copii. Infecțiile locale ale nasofaringelui, ale lanțului ganglionar cervical, ale coloanei vertebrale și ale musculaturii vertebrale pot produce redoarea cefei. Tetanosul poate fi ușor confundat cu meningita dacă persistă rigiditatea și dacă spasmele musculare recurente nu apar. În toate aceste condiții, LCR este normal. Hemoragia subarahnoidiană poate determina cefalee bruscă, redoarea cefei, alterarea stării de conștiență, iar cu evoluție mai puțin dramatică simptomele pot fi remarcate și în tumorile intracraniene. Meningitele tuberculoase și criptococice și alte meningite fungice evoluează, de obicei, mai insidios decât meningita acută bacteriană. Ele pot fi diferențiate prin examenul LCR. Criptococii și amoebele vii pot fi confundate cu limfocitele din LCR, dar examenul cu tuș de India arată capsulele de criptococi și mișcările caracteristice ale amoebelor. Meningita aseptică cuprinde un număr larg de afecțiuni, multe dintre ele sunt determinate de virusuri și prezintă semne de iritație meningeală și modificări ale LCR. Tot aici intră și meningita bacteriană parțial tratată și meningita chimică rezultată din introducerea unor substanțe iritante în spațiul subarahnoidian (substanțe de contrast,



agenți antimicrobieni și contaminări în cursul puncției lombare sau anesteziei rahidiene). Concentrația glucozei în LCR poate fi foarte joasă. Evacuarea unui tuberculom poate produce o reacție meningeală sterilă, iar evacuarea conținutului unui craniofaringiom sau a unui chist epidermoid în spațiul subarahnoidian poate determina, de asemenea, o meningită chimică. Encefalopatia saturnină poate prezenta meningism, pleiocitoză cu limfocitoză și proteinorahie crescută.

### Meningita purulentă recurentă

Această entitate sugerează de obicei prezența unui defect cu acces în spațiul subarahnoidian, congenital sau posttraumatic, precum spina bifida oculta sau o fractură a bazei craniului. Fistula LCR poate apărea în 50% din cazurile de meningită recurentă posttraumatică. Traumatismul cranian poate să fi avut loc cu mulți ani în urmă, iar legătura cu spațiul subarahnoidian poate fi clinic inaparentă. *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* sunt agenții etiologici preponderenți în cazurile comunitare. Bacilii Gram-negativi aerobi sau *Staphylococcus aureus* sunt cauzele principale în cazurile nosocomiale.

Mai rar, meningita recurentă poate fi determinată de episoadele de sepsis parameningeale (de exemplu sinuzită sau mastoidită) sau de un deficit al complementului. Deficiența în numărul componentelor complementului a fost pusă în evidență la unii pacienți cu meningită recurentă. Meningita produsă de *Neisseria meningitidis* din diferite serogrupuri este prezentarea uzuală în asemenea cazuri.

Meningita Mollaret (meningita recurentă aseptică benignă sau meningita recurentă limfocitară benignă) este de menționat aici, deoarece este un diagnostic diferențial important al meningitelor bacteriene recurente. Este o condiție patologică sporadică care apare între 5 și 60 de ani. Simptomele sunt tipice pentru meningita acută: stare generală alterată, febră, vărsături, redoare de ceafă, convulsii și comă. Este complet remisibilă spontan, de obicei în câteva zile, apoi urmează un interval liber de zile până la ani. Aproximativ 50% dintre pacienți prezintă și alte tulburări neurologice precum halucinații, diplopie, paralizii de nervi cranieni, sindrom piramidal. Pleiocitoza este mai mică de 3000 de celule /μl, cu predominanța limfocitelor, monocitelor și a unor celule endoteliale mari (Mollaret), dar ocazional predomină neutrofilele. Proteinorahia este crescută, cu creșterea imunoglobulinelor. Glicorahia poate fi scăzută. Recent s-a pus în evidență în aceste cazuri prezența virusului Herpes simplex tip 1 și 2, utilizându-se reacția în lanț a polimerazei LCR. Alte cazuri de meningită recurentă includ sindromul Behçet, sindromul Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidoza, lupusul eritematos sistemic și meningite virale nediate diagnosticate (de exemplu cele date de virusul encefalomiocarditic).

### Tratament

Meningita bacteriană evoluează rapid și are o mortalitate crescută. Tratamentul antibiotic trebuie de aceea început cât mai curând posibil după suspiciunea clinică a meningitei. Acest lucru are o importanță vitală în meningita meningococică/septicemie. Dacă această entitate clinică este suspiciunată de către practician (în Anglia primul medic care vede pacientul este generalistul), este obligatoriu să se înceapă fără întârziere tratamentul cu benzilpenicilină (intravenos sau intramuscular IV/IM), cefotaximă (IV/IM) sau cloramfenicol (IV), preferabil după recoltarea unei hemoculturi (tabelele 15.4). Aceste medicamente trebuie administrate chiar de la camera de gardă. Antigenul poate fi căutat în LCR mai târziu în spital. Pacienții fără edem papilar sau semne neurologice de focar care să sugereze un proces înlocuitor de spațiu

și fără alte contraindicații (vezi mai sus) trebuie puncționați imediat pentru recoltarea LCR. Tratamentul antibiotic trebuie apoi continuat, bazându-ne pe semnele clinice înainte de a avea rezultatul examenului LCR.

**Tabelul 15.4. Tratamentul recomandat imediat în cazul suspiciunii de meningită meningococică /septicemie**

Antibiotic	Calea de administrare	Adulți și copii de 10 ani sau peste	Copii 1-9 ani	Sugari < 12 luni
Benzilpenicilină	IV/IM	1,2 g	600 mg	300 mg
Cefotaximă	IV/IM	1,0 g	500 mg	250 mg
Cloramfenicol	IV	1,0 g	500 mg	250 mg

### Tratamentul antimicrobian

Succesul tratamentului antimicrobian în meningită (tabelele 15.5 și 15.6) depinde de agenții care trec bariera hematoencefalică și de capacitatea medicamentelor de a atinge o concentrație în LCR mai mare de 10 ori decât nivelul minim bactericid (nivel care asigură sterilizarea spațiului subarahnoidian). Înainte de izolarea agentului etiologic, tratamentul empiric poate fi eficient; de aceea se începe încă de la stabilirea diagnosticului de meningită. O dată ce agentul patogen a fost izolat, tratamentul specific poate fi inițiat conform antibiogramelor.

Tratamentul empiric (tabelul 15.5) depinde de circumstanțele clinice ale cazului, de caracteristicile agentului etiologic și de susceptibilitatea sa la antibiotice. Meningita neonatală este cauzată de streptococi din grupul B, *E.coli* și *Listeria monocytogenes*. De aceea, tratamentul inițial cuprinde aminoglicozide și penicilină sau ampicilină; ca alternativă poate fi folosită o cefalosporină de generația a 3-a și penicilină sau ampicilină.

În comunitate, copiii prezintă un risc crescut de meningită cu *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* și rar, la copiii vaccinați cu Hib, cu *Haemophilus influenzae*. Următoarele trei scheme de tratament sunt acceptate: ceftriaxonă, cefotaximă sau cloramfenicol plus ampicilina. Meningita spontană la adult este de obicei cauzată de *Streptococcus pneumoniae* sau *Neisseria meningitidis*; totuși, la pacienții în vârstă (>50 de ani) și la cei imunosupresați cronic, există un risc crescut de *Listeria monocytogenes* sau de infecții cauzate de Enterobacteriaceae (de exemplu, *E. coli*). Astfel, la adulții tineri, penicilina (2,4 g i.v./4 ore) poate fi folosită singură; ca alternativă se mai poate folosi cefotaxima sau ceftriaxona; în schimb, la vârstnici și imunosupresați, se poate folosi penicilina sau ampicilina singure, ori în combinație cu cefotaxima sau ceftriaxona. În toate grupele de vârstă, pacienții care au tablou clinic de meningococemie trebuie imediat să primească penicilină (de exemplu, 2,4 g sau 4 milioane de unități) parenteral. Meningita cu *Streptococcus suis* poate fi tratată cu penicilină, iar în cazurile rare, rezistente la penicilină, cu ampicilină.

Meningita posttraumatică comunitară este cauzată în special de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și alte microorganisme. Pot fi administrate cefotaximă (2 g i.v./6 ore), ceftriaxonă (2 g i.v./zi) sau cloramfenicol (1 g/6 ore) plus ampicilină (2-3 g i.v./6 ore). Meningita posttraumatică nosocomială este frecvent cauzată de germeni de spital multirezistenți cum sunt *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Staphylococcus aureus*. În funcție de sensibilitatea germenului, pot fi alese ceftazidima (2 g i.v./8 ore), cefotaxima sau ceftriaxona. Ceftazidima se preferă în infecțiile cu *Pseudomonas aeruginosa*.



Tabelul 15.5. Tratamentul empiric al meningitelor<sup>a</sup>

Tipul	Medicamentul	Doza	Durata
Meningita nou-născutului	Ampicilină plus aminoglicozide (gentamicină) sau cefotaximă	Depinde de vârstă	Până la izolarea microorganismului SAU 2 săptămâni
Meningite spontane – la copil	Cefotaximă Cloramfenicol plus Penicilină sau Ampicilină Ceftriaxonă	200 mg/kgc/zi la 6 ore i.v. 100 mg/kgc/zi la 4 ore i.v.  200 mg/kgc/zi la 4 ore i.v.  200 mg/kgc/zi la 4 ore i.v. 100 mg/kgc/zi o dată/zi i.v.	Până la izolarea microorganismului SAU 2 săptămâni
– la adult	Probabilitatea de microorganisme cu rezistență la penicilină sau de <i>Staph. aureus</i> este puțin probabilă Penicilină Probabilitatea de bacterii rezistente la cloramfenicol sau de <i>Staph. aureus</i> este puțin probabilă Cloramfenicol Posibilitate de organisme rezistente la penicilină >5 % sau <i>Staphylococcus aureus</i> probabilă Cefotaximă sau Ceftriaxonă Mare probabilitate de pneumococi rezistenți la penicilină  Vancomicină  Imunosupresați, gravide sau vârste >65 de ani Ampicilină plus cefotaximă sau ceftriaxonă	2,4 g i.v. la → 4 ore  1 g i.v. la → 6 ore  2 g i.v. la → 4 ore  2 g i.v. la → 12 ore (CMI > 1 mg/ml)  1 g i.v. la → 12 ore (măsurarea nivelurilor serice)  2 g i.v. la → 4 ore  2 g i.v. la → 4 ore  2 g i.v. la → 12 ore <sup>+</sup>	Până la izolarea microorganismului   SAU 2 săptămâni   Până la izolarea microorganismului SAU 3 săptămâni
Meningite posttraumatice – comunitare	Tratamentul este ca și în meningita spontană a adultului		Până la izolarea microorganismului SAU 2 săptămâni
– nosocomiale	Probabilitate mare de <i>Pseudomonas</i> Ceftazidima Probabilitate mică de <i>Pseudomonas</i> Cefotaximă sau Ceftriaxonă	<i>spp</i> 2 f. i.v. la → 8 ore <i>spp</i> 2 g i.v. la → 4 ore  2 g i.v. la → 12 ore <sup>+</sup>	Până la izolarea microorganismului SAU 3 săptămâni
Meningita asociată șuntului LCR – cu debut insidios	Vancomicină	1 g i.v. la → 12 ore și 5–10 g intratecal 48–72 ore	Până la izolarea microorganismului SAU 2 săptămâni
– cu debut acut	Tratată ca o meningită posttraumatică nosocomială		

<sup>a</sup> Tratamentul empiric trebuie început imediat ce diagnosticul a fost pus, și în acest tabel nu sunt date rezultate ale colorațiilor Gram sau teste de antigene. Hemoculturile se recoltează de obicei înainte de administrarea antibioticului. Dacă examenul LCR nu a fost realizat, trebuie făcut cât mai rapid posibil după începerea terapiei.

i.v. - administrare intravenoasă

<sup>+</sup> O dată ce pacientul devine stabil și starea generală se ameliorează, se pot administra 2 g i.v. o dată pe zi.

Meningita asociată cu șuntul LCR este cauzată de un număr mare de microorganisme, inclusiv stafilococi rezistenți la meticilină (cei mai mulți stafilococi coagulazonegativi) și bacili aerobi multirezistenți. Cazurile cu șunt și debut insidios sunt cauzate probabil de germeni cu patogenitate scăzută, iar tratamentul empiric este mai puțin urgent de introdus. Totuși, când tratamentul antibiotic este administrat, vancomicina este introdusă intravenos (1 g i.v./12 ore) și intrarahidian prin șunt iar concentrația ei trebuie măsurată. În cazurile cu debut acut poate fi

administrată o cefalosporină de generația a 3-a precum cefotaxima, ceftazidimă (care are activitate antipiocianică) sau ceftriaxonă plus vancomicină intravenos și pe șunt. Șuntul infectat sau alt drenaj trebuie eliminat în cele mai multe cazuri.

O dată ce agentul etiologic a fost izolat și antibiograma este efectuată tratamentul empiric trebuie modificat (tabelul 15.6). Durata optimă a tratamentului nu a fost foarte riguros determinată; totuși tratamentul este în exces față de minimul necesar vindecării.



Tabelul 15.6. Tratamentul specific al meningitei

Tipul	Medicamentul	Doza	Durata
Pneumococică (alegerea depinde de antibiogramă)	Penicilină	2,4 g i.v.	4 ore
	sau		
	cloramfenicol	1 g i.v.	6 ore
	sau		
	ceftriaxonă	2 g i.v.	12 ore
	sau		
Meningococică	cefotaximă	2 g i.v.	4 ore
	sau		
	vancomicina	1 g i.v.	12 ore
	Penicilină	1,4 g i.v.	4 ore
	sau		
	cloramfenicol	1 g i.v.	6 ore
<i>Haemophilus influenzae</i>	sau		
	ceftriaxonă	2 g i.v.	12 ore
	sau		
	cefotaximă	2 g i.v.	4 ore
	Cloramfenicol	1 g i.v.	6 ore
	sau		
Bacili Gram-negativi ( <i>Escheria coli</i> )	ceftriaxonă	2 g i.v.	12 ore
	sau		
	cefotaximă	2 g i.v.	4 ore
	Ceftriaxonă	2 g i.v.	12 ore
	sau		
	cefotaximă	2 g i.v.	4 ore
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidimă	2 f.i.v.	8 ore
	Ampicilină	2 g i.v.	4 ore
	plus		
	gentamicină	1 mg/kg i.v.	3 ore
	sau		
	trimetoprim/ sulfametoxazol*	5 mg/kg trimetoprim i.v.	12 ore
<i>Staphylococcus aureus</i>	Flucloxacilin	2 mg i.v.	4 ore
	sau		
	nafticilină	2 mg i.v.	4 ore

\* Trimetoprim/ sulfametoxazol este alcătuit dintr-o rație fixă cuprinzând o parte trimetoprim și 5 părți sulfametoxazol.

## Măsurile generale și tratamentul complicațiilor

### Măsurile generale

La pacienții conștienți, cefaleea severă necesită tratament cu opiacee iar febra asociată necesită tratament antipiretic sau răcire a organismului cu burete umed sau ventilatoare. Mulți pacienți sunt inconștienți și trebuie îngjiți corespunzător. Căile respiratorii trebuie menținute libere sau au nevoie de intubație pentru eliberarea lor și menținerea ventilației. Este necesară montarea unei sonde urinare.

Septicemia asociată la pacienții cu meningită poate determina șoc septicemic. Acești pacienți necesită monitorizarea atentă și tratarea șocului. Este necesară o administrare combinată de fluide pentru a expanda volumul sanguin, vasopresoare și substanțe inotrop pozitive. Insuficiența multisistemică poate necesita suport medical intensiv, inclusiv ventilație artificială și dializă.

### Tratamentul complicațiilor

Hipertensiunea intracraniană este o complicație importantă a meningitei bacteriene. Clinic, debutul ei poate fi sugerat prin alterarea stării de conștiență, inegalitate pupilară sau midriază, paralizii ale nervilor cranieni, bradicardie și hipertensiune. Pot fi

luate măsuri variate pentru a scădea tensiunea intracraniană, printre care ridicarea capului la 30° față de corp, administrarea de manitol și intubație cu ventilație mecanică. Aceste măsuri se folosesc pentru a menține o presiune de perfuzie intracraniană, măsurată prin monitorizare intraarterială sau intracraniană. Efectul acestor măsuri pe evoluția pacientului cu hipertensiune intracraniană nu a fost evaluat sistematic. Rolul corticosteroizilor în scăderea presiunii intracraniene rămâne incert, dar se acceptă utilizarea lor mai ales pentru reducerea sechelelor meningitei, efect demonstrat printr-un mare număr de studii.

Cel mai pronunțat dintre acestea este scăderea surdității la copiii infectați cu *Haemophilus influenzae* și tratați cu cefuroximă (o cefalosporină cu efect mai scăzut decât cefotaxima sau ceftriaxona). În trei studii recente asupra meningitei bacteriene la copii (în special cu *Haemophilus influenzae*), tratați cu ceftriaxonă, dexametazonă (0,4 mg/kg/12 ore timp de două zile administrată cu 10 minute înaintea antibioticului) a redus incidența sechelelor neurologice și auditive. Studiile de la Cairo sugerează că dexametazona reduce semnificativ mortalitatea și incidența sechelelor permanente la adulții cu meningită pneumococică.

Epilepsia apare la mai mult de 40% dintre pacienții cu meningită și crizele subclinice trebuie considerate la pacienții cu comă persistentă. Profilaxia cu anticonvulsivante poate fi considerată utilă la pacienții cu meningită pneumococică. Controlul rapid al crizelor convulsive poate fi obținut prin



administrarea intravenoasă de diazepam sau lorazepam. Fenitoinul poate fi utilizat în tratamentul de lungă durată. Cazurile severe pot să nu răspundă la tratamentul medicamentos și în acest caz se execută intubarea pacientului și administrarea de doze mari de fenobarbital.

Mulți pacienți cu meningită au hiponatremie ca rezultat al secreției inadecvate de hormon antidiuretic, ceea ce determină în aceste cazuri restricție în aportul de fluide. Pot apărea complicații precum tromboza venelor cerebrale și a sinusurilor cavernoase, dar acestea sunt dificil de diagnosticat. Anticoagulantele și fibrinoliticele pot fi utile în cazul acestor pacienți pentru îmbunătățirea prognosticului (vezi cap.6).

### Prognosticul și sechelele

În Europa și America de Nord, media mortalității prin meningită cu *Neisseria meningitidis* este de aproximativ 7–14%; pentru *Haemophilus influenzae* 3–10%; *Streptococcus pneumoniae* 15–60% și pentru streptococii din grupul B și *Listeria monocytogenes* peste 20%. Mortalitatea este mai ridicată la copii și bătrâni, sau la pacienții tratați de alte afecțiuni. Studiile din Zaria, Nigeria, au demonstrat că mortalitatea în meningita cu pneumococ a fost de 32 % la pacienții conștienți, de 40 % la cei confuzi, de 54 % la cei somnolenți și de 94 % la cei comatoși.

Sechelele neurologice permanente includ retardare mentală, surditate, paralizii de nervi cranieni și hidrocefalie. Incidența surdității sensorineurale după meningită este cuprinsă între 5 și 40%. Un număr mare de pacienți recuperează în câteva luni. *Neisseria meningitidis* și *Haemophilus influenzae* sunt principalele cauze ale surdității. Surditatea permanentă apare în peste 50% dintre cazurile de meningită cu *Streptococcus suis*. Aceasta este bilaterală, completă și asociată cu leziuni vestibulare. *Haemophilus influenzae* apare ca o cauză majoră pentru retardarea mentală în S.U.A. Această complicație este regăsită la 30–50% dintre pacienții care au suferit o meningită cu *Haemophilus influenzae*.

### Profilaxie

#### Vaccinare

Vaccinurile pentru cele trei tipuri majore de meningită sunt disponibile astăzi. Vaccinul pentru *Haemophilus influenzae* capsular tip B este larg utilizat și reduce dramatic incidența meningitei cu *Haemophilus influenzae* tip B. În Finlanda acest vaccin a eliminat aproape complet această afecțiune. Vaccinul capsular polizaharidic împotriva infecției cu *Neisseria meningitidis* (serogrupurile A, C, Y și W35) și cel împotriva lui *Streptococcus pneumoniae* (23) sunt mai puțin eficiente decât vaccinul Hib, în special la copiii sub 2 ani. Nu există nici un vaccin eficient împotriva *Neisseria meningitidis* serogrupul B. Vaccinarea grupelor adulților cu risc crescut cum sunt cei care lucrează cu publicul, militarii, minerii, a fost foarte eficientă în prevenirea meningitei meningococice produse de serogrupurile A și C. Vaccinarea în masă a populației (de exemplu cu vaccin Hib) cu vaccinuri antimeningococice sau antipneumococice nu este necesară și nici eficientă. Totuși, îmbunătățirea tipurilor de vaccin contra pneumococului și meningococului determină vaccinarea activă a grupelor de vârstă cu risc crescut, copii între 6 luni și 4 ani, cu o eficiență economică bună.

### Chimioprofilaxia

Rata apariției meningitei este crescută în cazul contactului direct cu meningita meningococică (peste 1000 de ori) sau cu

*Haemophilus influenzae* tip B (de 500 de ori la copiii sub 4 ani) decât în restul populației. Administrarea de rifampicină sau ciprofloxacină elimină posibilitatea de purtător sănătos și riscul de meningită secundară. Efectul preventiv major al chimioprofilaxiei cu sulfadiazină a fost arătat pe larg în cazul meningitei meningococice printre militari, deși recent au apărut frecvent tulpini rezistente la sulfonamide. Rifampicina și ciprofloxacina sunt considerate cu efect similar. Contactilor adulți cu meningită meningococică li se administrează rifampicină 300 mg de două ori pe zi pentru două zile, sau o singură doză de ciprofloxacină 750 mg oral (ciprofloxacina încă este evitată la copii, dar este acceptată astăzi ca profilaxie). Contactii cu *Haemophilus influenzae* tip B (inclusiv adulții) primesc rifampicină pentru 4 zile, iar vaccinul Hib este administrat copiilor sub 4 ani. Totuși, în unele țări, vaccinarea cu Hib a fost implementată, iar chimioprofilaxia este revizuită. Medicii, asistentele și lucrătorii medicali nu necesită chimioprofilaxie decât dacă au efectuat o resuscitare gură la gură.

Deși se administrează antibioterapie profilactică în fracturile de bază de craniu cu fistulă LCR, aceasta nu are un beneficiu evident. Închiderea chirurgicală a fistulei LCR este singura măsură de prevenție efectivă în aceste cazuri. Totuși, de când multe fistule acute se vindecă spontan, intervențiile chirurgicale sunt necesare doar în fracturile largi sau în cazurile de meningită recurentă.

Profilaxia în cazul meningitei asociate șuntului LCR ține de controlul riguros al șuntului. Drenajul lombar și ventricular ar trebui schimbat cât mai des posibil. Inserția șuntului trebuie efectuată în condiții de asepsie tehnică iar profilaxia antibiotică reduce, de asemenea, riscul infecției șuntului.

## Meningita tuberculoasă

### Epidemiologie

Meningita tuberculoasă a fost o cauză majoră de deces în țările în curs de dezvoltare. *Mycobacterium tuberculosis* forma umană este agentul etiologic în majoritatea cazurilor. În țările din Vest, incidența meningitei tuberculoase a scăzut în paralel cu cea a tuberculozei. De exemplu, în 1940 au fost 2000 cazuri/an în Anglia și Țara Galilor, numărând 10–20% din cazurile de meningită; dar după anii 1970 acest procent a scăzut sub 4%.

În Marea Britanie, imigranții din Pakistan, India, Africa și Indiile de Vest sunt mai susceptibili la contractarea acestei boli. Cele mai multe cazuri de meningită tuberculoasă sunt la copii, dar primoinfecția poate fi contactată și mai târziu, iar în ultimii ani un număr mare de pacienți cu meningită tuberculoasă au fost adulți. Boala nu este frecventă, dar este severă în cazul femeilor gravide.

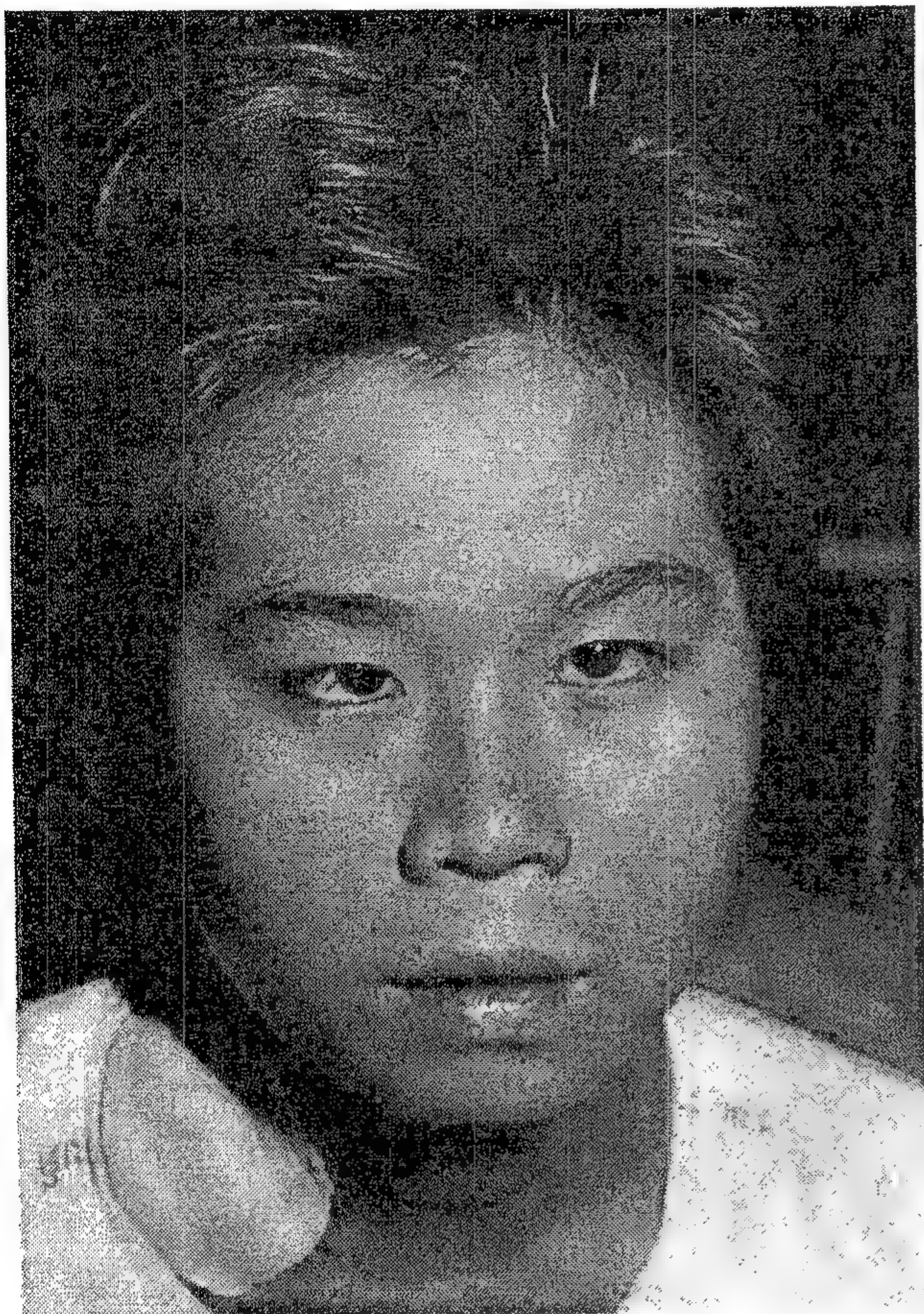
Recent, există o creștere a incidenței tuberculozei în multe țări din lume și aceasta este legată de epidemia de infecție cu HIV. Pacienții infectați cu HIV, care fac tuberculoză, prezintă un risc crescut de reacție meningeală. În unele zone de tuberculoză endemică, meningita tuberculoasă este o complicație importantă a pacienților infectați cu HIV.

### Patogeneza

În creier, meninge și mai puțin frecvent în oasele craniului și în vertebrele din apropierea meningelor spinale se dezvoltă mici tuberculi cazeoși. Aceștia provin prin diseminare hematogenă de la infecția primară sau dintr-o zonă cu infecție cronică. Mulți pacienți dezvoltă o tuberculoză miliară în stadiul de diseminare hematogenă. Infecția meningelui rezultă prin ruptura micro-tuberculilor cu descărcare de tuberculină și micobacterii în spațiul subarahnoidian. La pacienții sensibilizați (pozitivi la IDR la PPD), acest proces este marcat de un



episod febril și iritație meningeală, datorită reacției intratecale la tuberculină. Inflamația subacută, în special la nivelul meningelui bazal, produce ulterior paralizii ale nervilor cranieni, arterită cerebrală ce va determina infarcte cerebrale, împiedicarea absorbției de LCR sau obstruarea circulației sale cauzând hidrocefalie, iar la nivelul măduvei spinării o arahnoidită spinală ce determină radiculite multiple sau mielopatie.



**Fig. 15.9.** Paralizie de pereche a VI-a la o fată tailandeză cu meningită tuberculoasă. Biopsia din ganglionii cervicali a fost pozitivă pentru bacilii acidoalcoolorezistenți. (Copyright Prida Phuapradit).

## Anatomie patologică

Tuberculi miliari meningeali pot fi găsiți pe suprafața creierului la cei mai mulți pacienți cu milară tuberculoasă. Acești tuberculi se pot uni în plăci cazeoase și se găsesc la nivelul sulcurilor cerebrale cum ar fi scizura sylviană. Creierul pacienților decedați cu meningită tuberculoasă prezintă de obicei edem marcat, înconjurat de o masă groasă cenușie de exsudat ce umple cisternele bazale. La nivelul sistemului ventricular există un proces de endomită cu un exsudat similar în jurul plexurilor corioide. Exsudatul conține limfocite, plasmocite, celule gigante, focare de cazeum, dar micobacteriile sunt rare. La nivelul bazei creierului, nervii cranieni și arterele carotide interne și ramurile lor sunt prinse și afectate de acest exsudat. Arterele sunt obliterate prin endarterită, producându-se infarcte cerebrale la nivelul suprafeței creierului, capsulei interne, ganglionilor bazali și trunchiului cerebral. Există dilatare și flebită a venelor meningeale. Exsudatul inflamator și procesul de arterită sunt reacții de hipersensibilitate întârziată la tuberculină din micobacterii. Hidrocefalia de diferite grade poate apărea în multe cazuri. De obicei,

hidrocefalia este comunicantă și este determinată de obstrucția cisternelor bazale. Mai puțin comun, blocajul găurilor lui Luschka și Magendie la nivelul ventriculului IV sau al apeductului cauzează hidrocefalie obstructivă. Exsudatul se poate extinde la nivelul măduvei spinării și produce arahnoidită spinală și blocaj spinal al LCR.

## Simptomatologie

Simptomele meningitei sunt precedate cu 2 până la 8 săptămâni de simptome prodromale necaracteristice tuberculozei. Această fază este caracterizată printr-o stare generală alterată, iritabilitate, insomnie, apatie, anorexie, cefalee, durere abdominală, vărsături și modificări de comportament, ce pot apărea după un traumatism cerebral, operație, rujeolă, gripă, otită medie. Aceste condiții precipită apariția infecției meningeale. Pacienții au subfebrilitate dar poate să apară și hiperpirexie. Când pacienții dezvoltă semne și simptome tipice de meningită, boala este deja avansată. Jumătate dintre pacienți au simptome și semne de tuberculoză pulmonară sau cu altă localizare. Rar, meningita tuberculoasă se prezintă sub formă dramatică, printr-o encefalopatie acută cu cefalee severă, redoarea cefei, vărsături, crize convulsive care mimează o meningită acută bacteriană, o encefalită virală sau o hemoragie subarahnoidiană.

În stadiul secundar există semnele evidente de iritație meningeală (cefalee, vărsături, redoare de ceafă), leziuni ale nervilor cranieni, hidrocefalie și endarterită cerebrală. Sugarii sunt iritabili, cu opistotonus și fontanele sub presiune. Leziunile nervilor cranieni observate în 25% din cazuri cuprind una sau mai multe perechi: II, III, IV, VI, VII și VIII. Pupilele pot fi dilatate, inegale și areactive, iar mulți pacienți prezintă un strabism convergent prin pareză de nervi VI (fig. 15.9). Examenul fundului de ochi relevă edem papilar în 40% din cazuri și uneori atrofie optică. Tuberculi coroidieni sunt ocazional observați (fig. 15.10). Scăderea acuității vizuale și atrofia optică sunt caracteristice arahnoiditei chiasmei optice. Creșterea presiunii intracraniene, o complicație comună și gravă a meningitei tuberculoase, rezultă din obstrucția LCR în cisternele bazale de către exsudat sau, mai puțin rar, din obstrucția găurilor de comunicare a ventriculului IV. Hidrocefalia, care însoțește frecvent hipertensiunea intracraniană, trebuie suspectată la toți pacienții cu meningită tuberculoasă. Intensificarea cefaleei, vărsăturilor și tulburarea stării de conștiență sunt mai degrabă rezultatele hidrocefaliei decât ale iritației meningeale. De asemenea, aceștia prezintă foarte des cefalee severă, paralizii de nervi cranieni, semne piramidale la membrele inferioare și incontinență urinară. Dacă pacienții nu sunt tratați, ei devin stuporoși sau comatoși și prezintă semne de suferință a trunchiului cerebral, cum sunt crizele de rigiditate prin decerebrare, tulburări respiratorii și tulburări ale reflexelor de trunchi cerebral. În aproximativ 20% din cazuri, pacienții dezvoltă semne neurologice de focar, precum hemipareza, hemianestezia, afazia și hemianopsia. Acestea sunt consecințe ale infarctelor cerebrale cauzate de arterită. Crizele convulsive sunt frecvente la copil și rare la adult. Circa 10% dintre pacienți dezvoltă simptome și semne de arahnoidită spinală (fig. 15.11), care variază de la durere radiculară, deficit motor radicular la nivelul membrelor inferioare și retenție urinară până la paralizie cu nivel de sensibilitate. Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH) este frecvent la pacienții cu meningită tuberculoasă. Aici apare alterarea stării de conștiență, dar rigiditatea prin decerebrare sau alte semne de suferință a trunchiului cerebral nu sunt regăsite. Alte modificări neurologice, mai puțin frecvente, includ oftalmoplegie internucleară, hemicoree sau modificări hipotalamice, ducând la pierderea controlului presiunii arteriale, a temperaturii corpului și la diabet insipid.



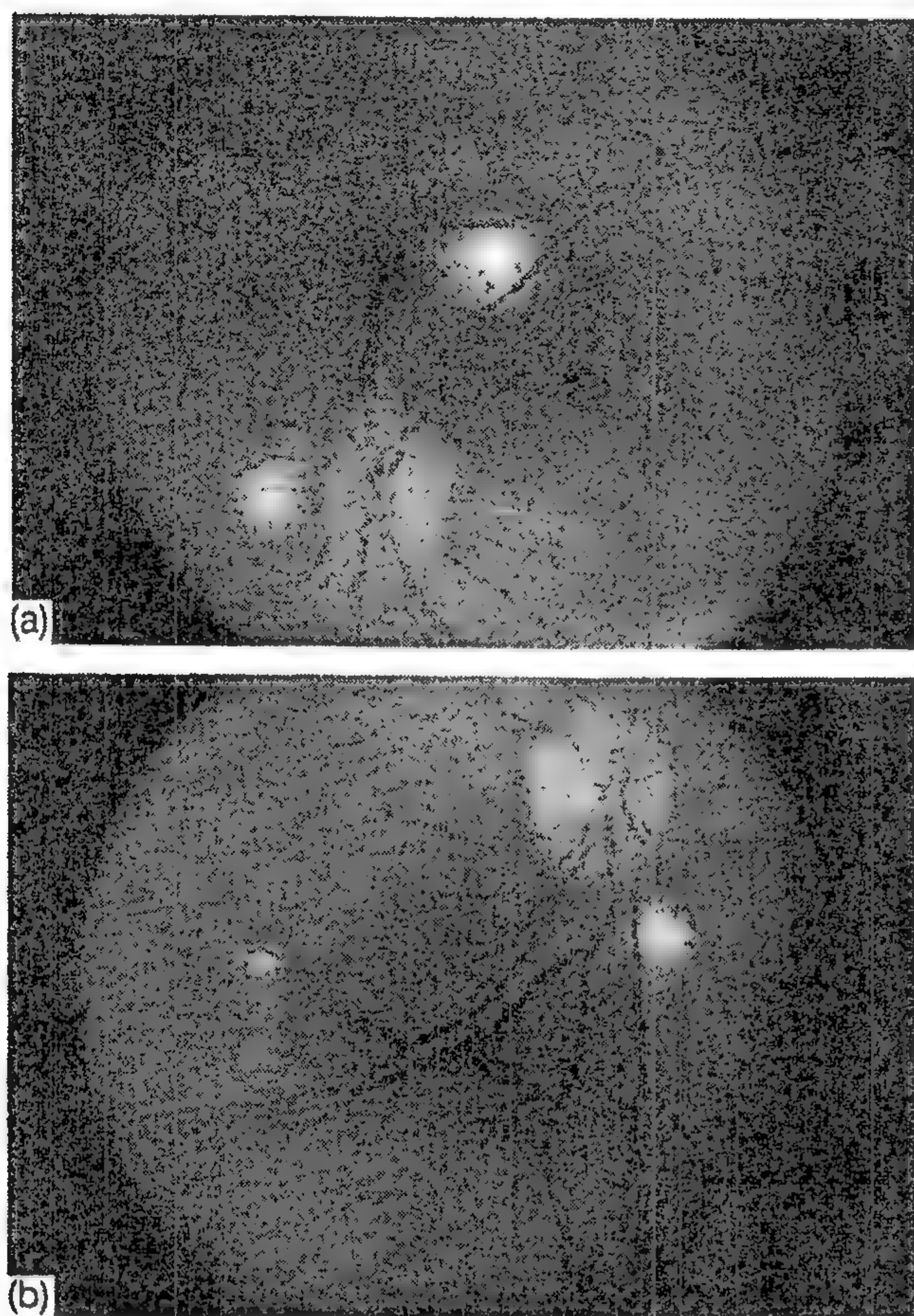


Fig. 15.10. (a,b) Coroidită tuberculoasă la o femeie tailandeză de 23 de ani. (Copyright Prida Phuapradit).

Pacienții infectați cu HIV și cu tuberculoză prezintă un risc crescut de a face meningită tuberculoasă comparativ cu pacienții non-HIV cu tuberculoză. Pacienții infectați cu HIV au frecvent limfadenopatie periferică, intratoracică și intraabdominală, dar manifestările clinice ale meningitei tuberculoase sunt nemodificate de infecția HIV.

### Diagnosticul pozitiv

Hemograma este, de obicei, normală, dar ocazional este marcată de o leucocitoză, uneori mai mare de 20 000/ $\mu$ l. Examenul LCR este crucial. Puncția lombară nu prezintă același pericol ca în meningita acută și această metodă poate fi folosită chiar ca tratament pentru hipertensiunea intracraniană la pacienții cu meningită tuberculoasă, chiar dacă există edem papilar. Presiunea LCR este crescută în majoritatea cazurilor, dar poate fi și scăzută la cei care dezvoltă o arahnoidită spinală. LCR este clar sau ușor turbid și poate forma vâl după un timp de la recoltare. Mecanismul acestui vâl este neclar, dar nu pare a fi produs de concentrații crescute de proteine. La pacienții cu blocaj spinal al LCR, acesta poate fi xantocrom, cu o concentrație mare de proteine și poate precipita foarte repede (sindromul Froin). Numărul de celule poate fi între 10 și 1000/ $\mu$ l. La început, limfocitele și neutrofilele sunt prezente în proporție egală; mai târziu, primele pot ajunge până la 70% din totalul celulelor. În 90% din cazuri, celulele din LCR numără mai puțin de 500/ $\mu$ l. Rar, celularitatea

depășește 1000/ $\mu$ l. Concentrația glucozei din LCR este scăzută în aproximativ 90% din cazuri. Deși nespecifică, această informație poate fi foarte utilă practic pentru a diferenția o meningită tuberculoasă de una virală. Meningita tuberculoasă trebuie suspectată la orice pacient cu meningită limfocitară și glucoză scăzută în LCR. Concentrația proteinelor din LCR este, de obicei, crescută și crește de la normal până la 5 g /l. Un nivel mai mare de 5 g /l sugerează un blocaj spinal. Detectarea bacililor Koch în LCR prin colorații cu acid, auramină sau prin fluorescență poate fi crescută cu 10–20% prin centrifugarea unui volum mai mare de LCR (10–20 ml) și examinarea atentă a sedimentului sub microscop. Repetarea puncției lombare crește șansa găsirii bacililor tuberculoși și permite observarea în dinamică a modificărilor lichidiene. Pleocitoza cu neutrofilie poate fi observată tranzitor în asocieră cu apariția bruscă a cefaleei, creșterea redorii cefei și febră, toate sugerând o meningită bacteriană. Acest fenomen este autolimitat și se consideră a fi rezultatul rupturii unui microtubercul în spațiul subarahnoidian. Culturile pentru micobacterii sunt pozitive în 10–90% din cazuri. Alte produse decât LCR (de exemplu: spută, spălătură gastrică la copii, urină etc.) pot fi, de asemenea, însămânțate. Creșterea pe medii de cultură a micobacteriilor necesită două luni, astfel că s-au descoperit metode mai rapide de diagnosticare a meningitei tuberculoase. Testul de segregare cu brom nu este utilizat azi, deoarece nu are specificitate, el apărând pozitiv și în alte tipuri de meningite și chiar în malarie cu determinări cerebrale. Nu este mai de folos în diagnostic decât concentrația glucozei în LCR.

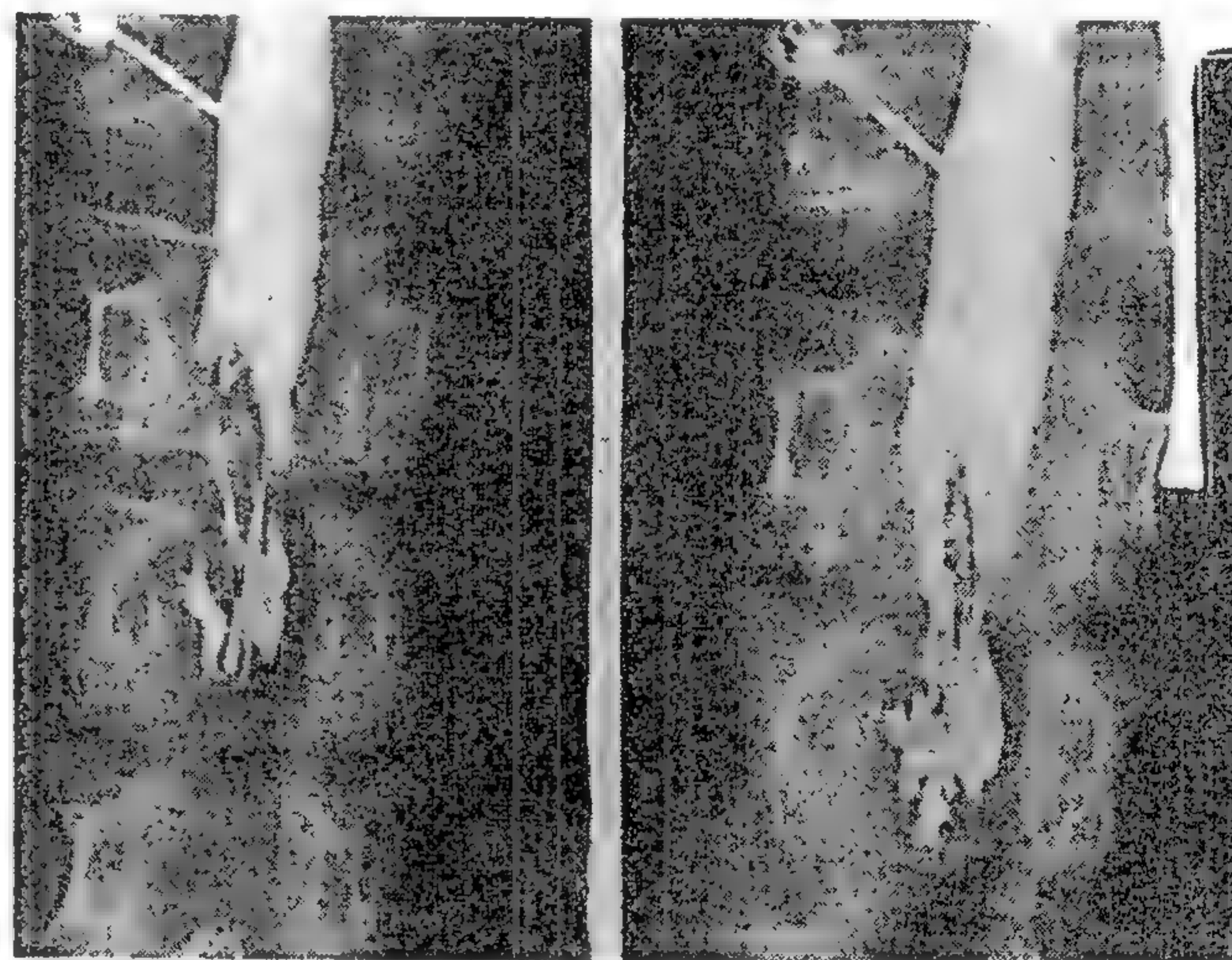


Fig. 15.11. Arahnoidită spinală evidențiată prin mielografie la un pacient tailandez cu meningită tuberculoasă. (Copyright Prida Phuapradit).

Testele pentru detectarea antigenelor membranare ale bacililor tuberculoși în LCR prin ELISA sau latex sunt dezaprobată astăzi pentru că nu sunt reproductibile și nu au o sensibilitate și o specificitate suficientă pentru uzul clinic. Detectarea acidului tuberculostearic (un lipid prezent în peretele micobacteriei) în LCR prin metoda cromatografică cu gaz și spectroscopie de masă este foarte sensibilă și specifică, dar aparatul este foarte scump și tehnica prea complicată pentru uzul clinic. În prezent, detectarea genomului *Mycobacterium tuberculosis* în LCR prin reacție în lanț a polimerazei (PCR) este specifică, sensibilă și practică în diagnosticul rapid al meningitei tuberculoase. Probele de LCR pot fi folosite pentru PCR chiar dacă sunt ținute la temperatura camerei pentru câteva săptămâni; și în țările în curs de dezvoltare probele de LCR pot fi trimise din zonele rurale în centre care au posibilități de detectare prin PCR. Detectarea altor focare de



tuberculoză la nivelul organismului este foarte utilă. Radiografia pulmonară este normală în 50% din cazuri iar miliara tuberculoasă este observată într-un număr mic de cazuri. Examenul CT este util în detectarea complicațiilor meningitei tuberculoase. Hidrocefalia comunicantă și exsudatele bazale caracteristice ei se pot vizualiza prin CT în 80% din cazuri (fig. 15.12). De asemenea, se pot observa infarcte cerebrale secundare procesului de arterită sau chiar tuberculoame (fig. 15.13).

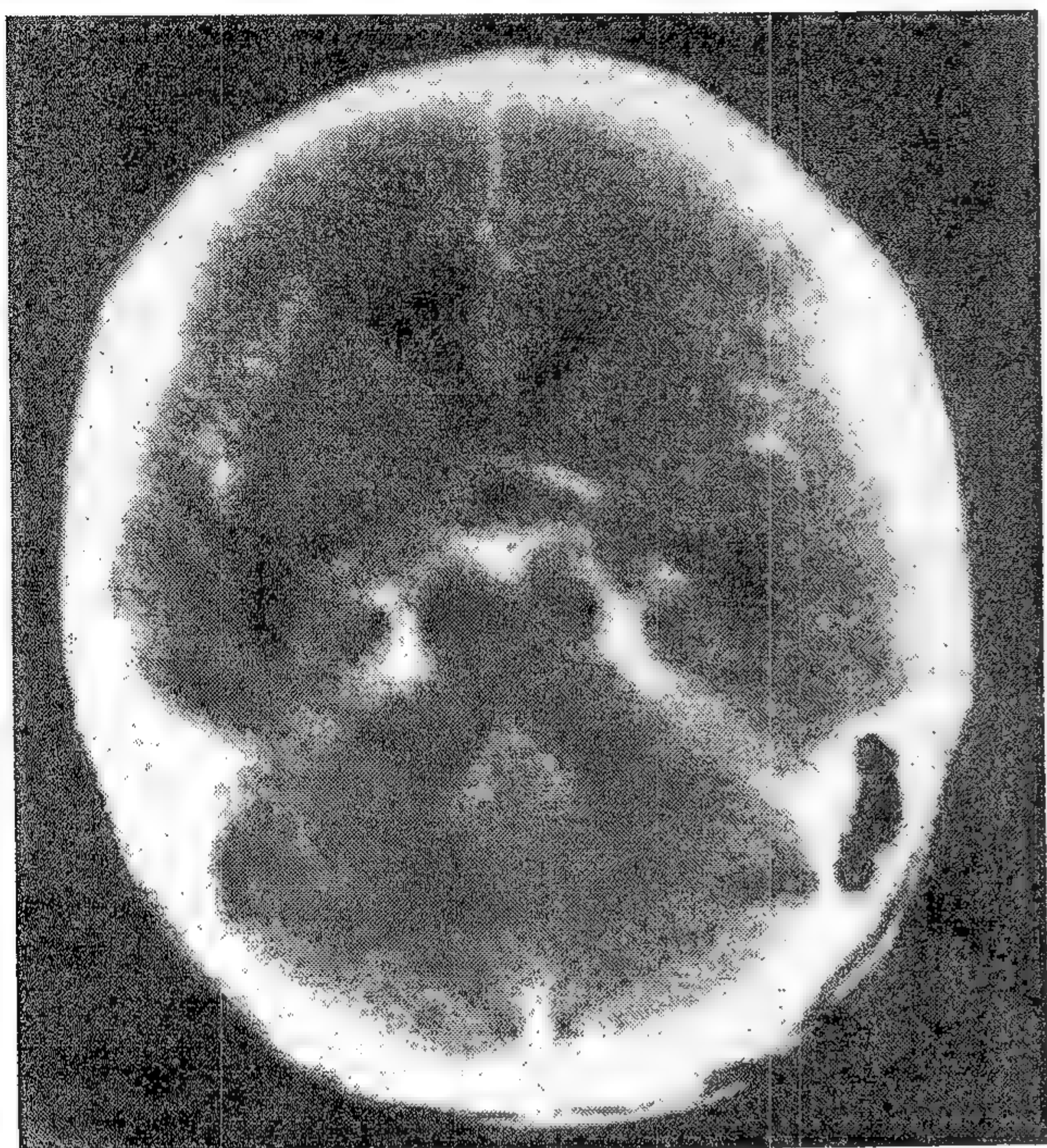


Fig. 15.12. CT craniană cu contrast care arată exsudat bazal gros și hidrocefalic. (Copyright Prida Phuapradit).

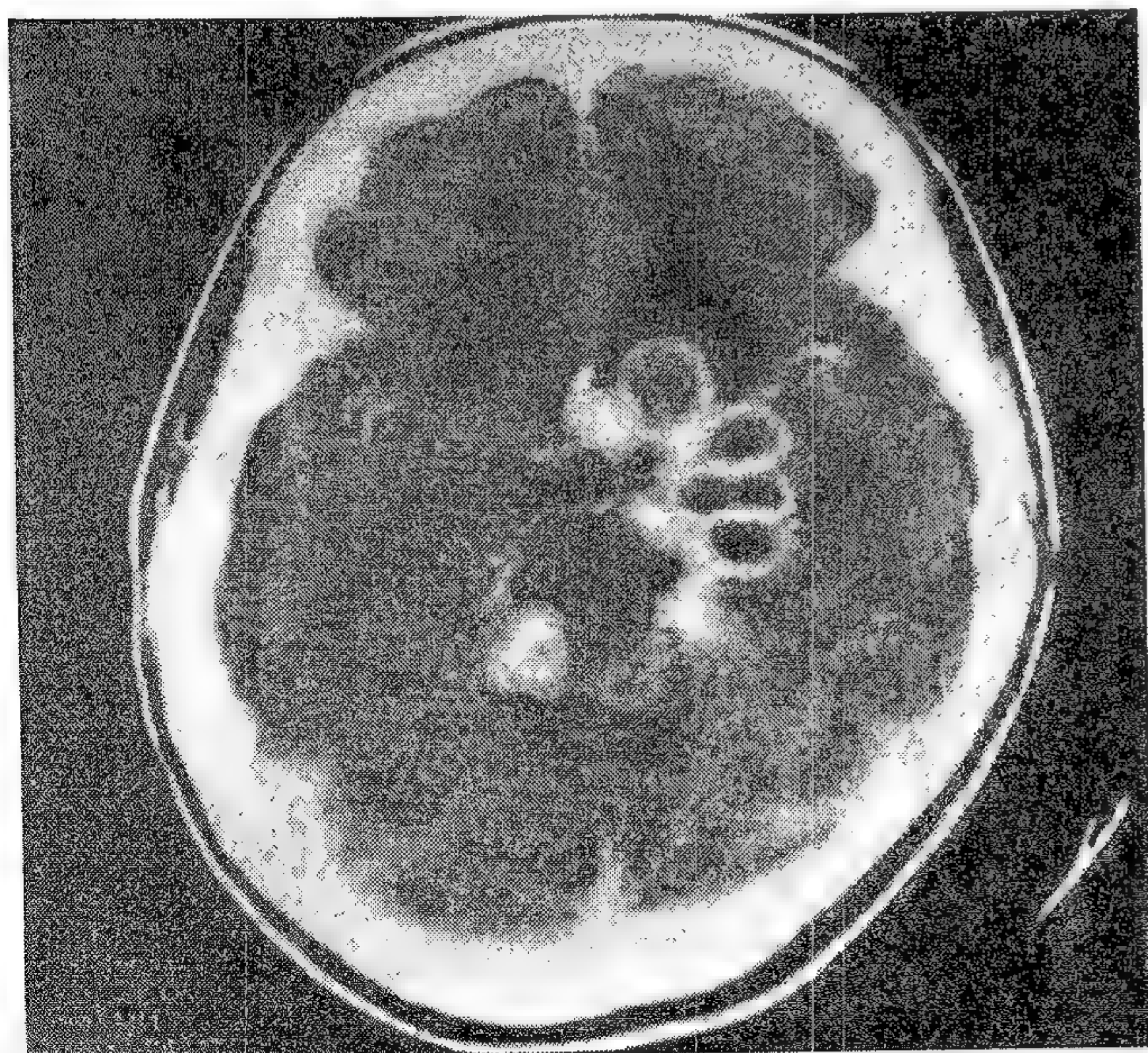


Fig. 15.13. CT scan la un pacient cu meningită tuberculoasă ce arată multiple tuberculoame dezvoltate lângă cisternele bazale. (Copyright Prida Phuapradit).

Imunitatea mediată celular trebuie apreciată. Testul la tuberculină este pozitiv la 50–95% dintre pacienții cu meningită tuberculoasă. Reactivitatea este suprimată în cazul pacienților imunodeprimați. Testele serologice pentru infecția cu HIV și numărul de celule CD4 trebuie determinate, dacă este posibil, la fiecare caz.

## Diagnosticul diferențial

Deși un număr mic de cazuri de meningită tuberculoasă prezintă un debut acut, majoritatea au o evoluție subacută sau cronică. Clinic, diagnosticul diferențial trebuie să includă meningita cu criptococ, meningitele subacute sau cronice care includ și meningitele bacteriene parțial tratate, infecțiile parameningeale, infiltrația neoplazică și granulomatoasă a meningelui (de exemplu, carcinoamele, leucemiile, limfoamele, sarcoidoza) și tumorile cerebrale. Meningitele fungice (*Criptococcus*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Candida*) se pot prezenta ca o meningită tuberculoasă. Alte condiții patologice care pot crea confuzie în anumite regiuni geografice sunt sifilisul meningovascular, meningita cu toxoplasmă la pacienții imunosupresați cu SIDA, cisticercoza, meningoencefalita amoebică, tripanosomiaza din Africa și mielopatia schistosomială. Diagnosticul diferențial poate fi făcut cu ajutorul examenului LCR incluzând citologia acestuia, preparatele cu tuș de India, teste imunodiagnostice (pentru aglutinarea în latex a criptococului), teste serologice și culturi microbiene.

## Tratament

Mortalitatea în meningită tuberculoasă netratată este aproape de 100%. Tratamentul complet trebuie început atunci când diagnosticul este suspectat după semnele clinice și după recoltarea de probe pentru microscopie, culturi și imunodiagnostic. Alegerea medicamentelor tuberculostatice se bazează, în principal, pe proprietățile antibacteriene și farmacocinetice. Isoniazida, pirazinamida, etionamida și cicloserina pătrund ușor în LCR. Penetrația este limitată dar încă suficientă în lunile după debutul meningitei în cazul rifampicinei, etambutolului și streptominei. Acidul paraaminosalicilic nu poate fi folosit deoarece nu pătrunde în LCR. Cel puțin două tuberculostatice la care există sensibilitate trebuie utilizate. Totuși, în primele două luni, chimioterapia de atac trebuie să cuprindă trei sau patru medicamente antituberculoase, deoarece modificarea barierei hematoencefalice în stadiul activ al meningitei tuberculoase permite intrarea în LCR a majorității drogurilor antituberculoase în cantitate suficientă pentru distrugerea microorganismelor și oferă șansa eliminării micobacteriilor din LCR după o perioadă scurtă de tratament. Combinația dintre isoniazidă și rifampicină timp de 12 luni, cu pirazinamidă și streptomycină în primele 2 luni, este schema cea mai utilizată. La adulți, doze unice zilnice de 300 mg de isoniazidă, 600 mg de rifampicină și 1500 mg de pirazinamidă permit un nivel adecvat în ser și LCR pentru meningita tuberculoasă. Doze mai mari de tuberculostatice nu sunt necesare și pot determina o incidență crescută a hepatotoxicității. Incidența reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase în meningita tuberculoasă este acceptabilă și similară cu cea din tratamentul tuberculozei pulmonare.

În țările în care rifampicina nu există, se poate utiliza tripla asociere de isoniazidă, pirazinamidă și streptomycină. Meningita tuberculoasă la pacienții cu HIV trebuie tratată la fel, răspunsul și evoluția fiind aceeași. Rezistența izolată la medicamente a



*Mycobacterium tuberculosis*, care a fost găsită în creștere, pune probleme de tratament atât azi, cât și în viitor. Etionamida, kanamicina sau amikacina și cicloserina pot fi considerate ca fiind în această situație. Descoperirea unor noi antituberculoase eficiente este extrem de necesară.

Răspunsul la chimioterapia antituberculoasă este lent, mai ales la pacienții care nu primesc corticosteroizi (a se vedea mai jos). În timpul primelor 2 luni de la începutul tratamentului optim, poate apărea o creștere a febrei, a concentrației proteinelor în LCR și pleiocitoză cu neutrofilie tranzitorie. Totuși, unele semne clinice se îmbunătățesc în primele săptămâni de tratament. Răspunsul clinic cel mai rapid este scăderea în intensitate a cefaleei, ameliorarea stării generale și scăderea presiunii intracraniene. O revenire rapidă la normal a compoziției LCR în câteva zile exclude diagnosticul de meningită tuberculoasă, caz în care tratamentul antituberculos trebuie oprit. De obicei, trebuie să treacă câteva săptămâni până la câteva luni pentru ca celularitatea, glucoza și proteinele din LCR să revină la normal. La unii pacienți o creștere a proteinorahiei poate persista.

Chimioterapia de probă este justificată atunci când există o suspiciune clinică de meningită tuberculoasă, în special când posibilitățile de diagnostic sunt limitate. Tratamentul trebuie continuat până la 12 luni, mai puțin în cazul în care există o remisiune rapidă a stării clinice și a compoziției LCR care ar sugera altă cauză de meningită aseptică. În câteva cazuri severe, la pacienții care prezintă semne clinice de meningită acută bacteriană (de exemplu pleiocitoză cu neutrofilie), dar la care inițial datele de laborator nu sunt de ajutor, este necesară inițierea unui tratament "orb" pentru meningita bacteriană și tuberculoasă simultan. În aceste cazuri, din fericire rare, izoniazida, rifampicina și streptomycină sau etambutolul împreună cu penicilina sau o cefalosporină de generația a treia pot fi administrate.

### Tratamentul complicațiilor

Complicațiile meningitei tuberculoase sunt frecvente și unele destul de grave pentru a determina o morbiditate severă și decesul pacienților în ciuda tratamentului activ cu antituberculoase. Creșterea presiunii intracraniene se regăsește la peste 90% dintre pacienți și este frecvent asociată cu hidrocefalie comunicantă, cauzată, de obicei, de arahnoidită bazală. Mai rar este cauzată de edem cerebral difuz, cu diminuarea de volum a ventriculilor laterali. În cazul acestor pacienți, tratamentul conservator cu puncții lombare repetate în combinație cu acetazolamidă, cu sau fără furosemid și corticosteroizi, poate fi încercat. În primele 4–6 săptămâni de tratament, presiunea LCR revine la normal la majoritatea pacienților și edemul transependimal (hipodensitate periventriculară pe CT) scade. Totuși, de obicei, mărimea ventriculilor rămâne nemodificată în primele 4–6 săptămâni de tratament. Această situație este caracteristică hidrocefaliei manifeste. În general, în circa 6 luni, ventriculii revin la normal. Hialuronidaza intratecală poate fi benefică în tratamentul hidrocefaliei comunicante și arahnoiditei spinale. Dacă aceste metode conservatoare sunt depășite, tratamentul chirurgical va fi necesar pentru rezolvarea hidrocefaliei. Pacienții cu hidrocefalie comunicantă și stare generală alterată, cu tulburări ale conștienței, vor trebui să beneficieze rapid de un șunt ventricular extern temporar. Șuntul chirurgical, ca primă intenție de tratament, va trebui rezervat pacienților cu hidrocefalie necomunicantă.

Corticosteroizii pot reduce reacția inflamatorie și organizarea fibrotică a exsudatului de la nivelul creierului și măduvei spinării. Un studiu recent pe un număr mare de cazuri a demonstrat că

dexametazona crește supraviețuirea și scade riscul sechelelor la copiii cu meningită tuberculoasă. Corticosteroizii trebuie administrați la pacienții cu hidrocefalie, la cei cu suspiciune de blocaj spinal, tulburări vizuale prin arahnoidită optochiasmatică, la cei care dezvoltă semne neurologice datorită arteritei sau la cei cu forme severe. Calea de administrare este intramusculară pentru dexametazonă (16 mg/zi la adulți și 0,5 mg/kg/zi la copii) în doze divizate și orală pentru prednisolon (60 mg/zi pentru adulți, 2 mg/kg/zi pentru copii) care se administrează pentru 3–6 săptămâni. Nu există încă o dovadă că administrarea de corticosteroizi ar interfera cu penetrarea medicamentelor antituberculoase în LCR. Nu este necesară injectarea intratecală de corticosteroizi.

Dezechilibrele hidroelectrolitice și acidobazice sunt frecvente ca urmare a vărsăturilor, administrării inadecvate de lichide și SIADH. Pierderea progresivă a acuității vizuale dată de exsudatul fibrinos din jurul chiasmei optice poate răspunde la decompresia chirurgicală. Tuberculoamele cerebrale se pot dezvolta chiar în timpul tratamentului meningitei tuberculoase. Leziunile caracteristice sunt reprezentate de noduli mici și medii adunați în ciorchine și care sunt situați la suprafața creierului lângă cisternele bazale, cum sunt cisterna interpedunculară și cisterna perichiasmatică (fig. 15.13). Acești pacienți pot fi tratați conservator și răspunsul la tratamentul antituberculos urmărit cu ajutorul CT. Biopsia sau intervenția chirurgicală nu sunt necesare și pot fi periculoase. Tuberculoamele răspund de obicei foarte lent la tratamentul antituberculos și, frecvent, sunt necesare minimum 24 de luni pentru ca leziunile să dispară. Îngrijirea pacienților este importantă mai ales la pacienții cu alterarea stării de conștiență, precum și în perioada lungă a convalescenței și reabilitării. Anticonvulsivantele sunt frecvent necesare, în special la copii.

### Prognostic și sechele

În țările industrializate din Vest, mortalitatea prin meningită tuberculoasă este încă mare, de aproximativ 15–30%, iar în țările în curs de dezvoltare rămâne între 30–50%. Prognosticul este foarte prost și riscul de sechele este foarte mare la pacienții în comă cu semne de afectare a trunchiului cerebral, la vârstele extreme, la femeile gravide, la malnutriți sau cu alte afecțiuni coexistente. Evoluția meningitei tuberculoase la pacienții infectați cu HIV este similară cu a pacienților seronegativi. Rămân sechele permanente la 10–30% dintre supraviețuitori. Deficitul intelectual este frecvent mai ales la sugari și copii mici. Peste 60% dintre pacienții care prezintă convulsii în cursul bolii vor prezenta recurența acestora. Până la 25% dintre supraviețuitori prezintă suferințe de nervi cranieni incluzând orbire, surditate și strabism. 10–25% dintre supraviețuitori prezintă deficite motorii reziduale după o hemipareză sau parapareză. Circa 10% dintre pacienți dezvoltă blocaj spinal al LCR în diferite stadii ale bolii, dar recuperarea completă apare la cel puțin jumătate dintre ei. Ocazional, deficitul neurologic poate progresa sau apărea mai târziu, după luni de zile, pe măsură ce exsudatul arahnoidian se fibrozează sau se calcifică.

### Profilaxie

Vaccinarea BCG la naștere reduce riscul infecției cu cel puțin 80%, dar se pare că aceasta variază de la o țară la alta. Vaccinarea este recomandată la toți copiii născuți în comunități unde prevalența tuberculozei este mare, inclusiv la asiatici din Anglia sau emigranții ce trăiesc în țările tropicale. Pentru profilaxia meningitei tuberculoase la contactii familiari ai unei nou



diagnosticate tuberculoze pulmonare, profilaxia cu izoniazidă 10 mg/kg/zi pentru 6–12 luni este recomandată pentru toți copiii sub 5 ani cu reacția IDR Mantoux pozitivă.

## Bibliografie

### Meningite bacteriene acute

- Bisno, A.L. (1989). *Infections of central nervous system shunts*. În: *Infections associated with indwelling medical devices* (ed. A.L. Bisno and F. A. Waldvogel), pp. 93-109. Washington.
- Christie, A.B. (1980). *Infectious disease: epidemiology and clinical practice* (3rd edn), pp. 605-46. În: Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Durand, M.L. et al (1993). *Acute bacterial meningitis in adults*. În: *New England Journal of Medicine* 328, (1), 21-28.
- Girgis, N.I. Farid, Z., Kilpatrick, M. E., and Bishai, E. (1990). *Dexamethasone for the treatment of children and adults with bacterial meningitis*. În: *Reviews of the Infectious Diseases* 12, 963-4.
- Gray, L. D. and Fedorko, D. P. (1992). *Laboratory diagnosis of bacterial meningitis*. În: *Clinical Microbiological Reviews* 5, (2), 130-45.
- Hardman, J. M. and Earle, K. M. (1969). *Myocarditis in 200 fatal meningococcal infections*. În: *Archives of Pathology* 87, 318-25.
- Kay, R., Cheng, A. F. and Tse, C. Y. (1995). *Streptococcus suis infection in Hong-Kong*. În: *Quarterly Journal of Medicine*, 88, 39-47.
- Mollaret, P. (1977). *La meningite endothelio-leucocytaire multi-recurrente benigne*. În: *Revue neurologique* 133, 225-44.
- Moxon, E.R., et al. (1974). *Hemophilus influenzae meningitis in infant rats after intranasal inoculation*. În: *Journal of Infectious Diseases* 129, 154-62.
- Rathore, M. H. (1991). *Do prophylactic antibiotics prevent meningitis after basilar skull fracture?* În: *Pediatric Infectious Disease Journal* 10, 87-8.
- Schaad, U. B. et al. (1993). *Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children*. În: *Lancet* 342, 457-61.
- Scheld, W.M., Whitley, R.J., and Durack, D. T. (1991). *Infections of the central nervous system*. În: Raven Press, New York.
- Tedder, D. G., Ashley, R., Tyler, K.L. and Levin, M. J. (1994). *Herpes simplex virus infection as a cause of benign recurrent lymphocytic meningitis*. În: *Annals of Internal Medicine*, 121, 334-8.
- Tugwell, P., Greenwood, B. M., and Warrell, D.A. (1976). *Pneumococcal meningitis: a clinical and laboratory study*. În: *Quarterly Journal of Medicine* 45, 583-601.

### Meningita tuberculoasă

- Alarcon, F., Escalante, L., Perez, Y., Banda, H., Chacon, G., and Duenas, G. (1990). *Tuberculous meningitis: short course chemotherapy*. În: *Archives of Neurology* 47, 1313-17.
- Bateman, D. E., Newman, P. K., and Forster, J. B. (1983). *A retrospective survey of proven cases of tuberculous meningitis in the Northern Region, 1970-1980*. În: *Journal of the Royal College of Physicians of London* 17, 106-10.
- Berenguer, J., et al. (1992). *Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus*. În: *New England Journal of Medicine* 327, 668-72.
- Donald, P. R. and Seifart, H.I. (1989). *Cerebrospinal fluid concentrations of ethionamide in children with tuberculous meningitis*. În: *Journal of Pediatrics* 115, 483-6.
- Girgis, N.I. Farid, Z., Kilpatrick, M. E., Sultan, Y., and Mikhail, A. (1991). *Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis*. În: *Pediatric Infectious Disease Journal* 10, 179-83.
- Kaojarern, S., Supmonchai, K., Phuapradit, P., Mokkhavea, C., and Krittiyanunt, S. (1991). *Effect of steroids on cerebrospinal fluid penetration of antituberculosis drugs in tuberculous meningitis*. În: *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 49, 6-12.

- Parsons, M. (1988). *Tuberculous meningitis. A handbook for clinicians*. (2nd edn). În: Oxford University Press.
- Phuapradit, P. and Vejjavjiva, A. (1987). *Treatment of tuberculous meningitis: role of short-course chemotherapy*. În: *Quarterly Journal of Medicine* 62, 249-58.
- Schoeman, J.F., le Roux, D., Bezuidenhout, P.B., and Donald, P. R. (1985). *Intracranial pressure monitoring in tuberculous meningitis: clinical and computerized tomographic correlation*. În: *Developmental Medicine and Child Neurology* 27, 644-54.
- Schoeman, J.F., Donald, P., van Zyl, L., Keet, M., and Wait, J. (1991). *Tuberculous hydrocephalus: comparison of different treatments with regard to intracranial pressure, ventricular size and clinical outcome*. În: *Developmental Medicine and Child Neurology* 33, 396-405.
- Shankar, P., Manijunath, N., Mohan, K.K., Prasad, K., Shrinivas, M.B., and Ahaja, G. K. (1991). *Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction*. În: *Lancet* 337, 5-7.
- Visudhiphan, P. and Chiemchanya, S. (1989). *Tuberculous meningitis in children: treatment with isoniazid and rifampicin for twelve months*. În: *Journal of Pediatrics* 114, 875-9.

## 15.2. Infecții virale ale sistemului nervos central

D.A. WARRELL ȘI P.G.E. KENNEDY

(Traducerea: Carolina Ionete-Gubavu, Adina Petrea)

Virusurile invadează și afectează SNC în două moduri: direct prin infectarea leptomeningelor, creierului și măduvei spinării și indirect prin reacțiile autoimune induse para- sau postinfecțios. În ambele cazuri, termenii de meningită, encefalită și mielită se folosesc singular ori în combinații. Meningita presupune inflamarea meningelor fără alterarea stării de conștiință, fără convulsii sau semne neurologice de focar; în encefalită există o scădere a funcțiilor cerebrale, frecvent însoțită de alterarea conștiinței, cu convulsii și semne neurologice de focar; mielita indică implicarea măduvei spinării. Infecțiile virale lente ale sistemului nervos central sunt dezvoltate în alt capitol (vezi subcapitolul 3.8).

### Virusologie

Există o variație considerabilă geografică și sezonieră în tipurile de virusuri care pot cauza o meningită, o mielită sau o encefalită; dar, comparativ cu infecțiile bacteriene ale sistemului nervos central, există o mică variație cu vârsta sau statusul imun.

Enterovirusurile sunt responsabile pentru 80–90% din cazurile diagnosticate de meningită virală. Aproape toate serotipurile sunt implicate în cazurile sporadice și unele vârfuri au fost asociate cu virusurile coxsackie A7 și 9, toate tipurile de coxsackie B și multe din enterovirusuri, în special 4, 6, 9, 11, 14, 16 și 30. Virusul urlian este responsabil de 10–20% din cazurile de meningită virală. Alte cauze mai puțin comune includ virusurile herpes zoster, herpes simplex (în special tipurile 2, HSV-2), rujeolos, adenovirusuri, virusul Epstein-Barr și, în Statele Unite, togavirusurile precum sunt St. Louis, virusul encefalitei equine de est și vest și bunyavirusuri precum este virusul encefalitei California (La Crosse).



Virusurile polio sunt aproape singurele cauze de mielită paralytică virală din toată lumea, dar și coxsackie A7 (AB IV) pot da ocazional cazuri ca și alte tipuri coxsackie A și B, echovirusuri și enterovirusuri 70 ce pot da cazuri sporadice. Virusurile de herpes zoster, rabia paralytică, Epstein-Barr și *Herpes simiae* B pot da mielite sau paralizii ascendente și HSV-2 poate cauza mieloradiculite lombosacrate.

Virusurile ce produc encefalite variază de la o țară la alta. Virusul B al encefalitei japoneze este cel mai răspândit togavirus din lume și este cauza majoră de encefalită din întreaga Asie. În Tailanda există în medie 1500 de cazuri în fiecare an, cu 370 de decese. În America de Nord virusul herpes simplex este cea mai frecventă cauză de encefalite sporadice letale, urmate de virusurile din grupul encefalitei California, herpes zoster, virusul encefalitei St. Louis, enterovirusuri, virusul urlan și rujeolos. În Statele Unite, encefalita cu herpes simplex are o incidență estimată la 2,3/milion de persoane/an; HSV-1 numără peste 95% din cazuri; HSV-2 produce encefalită mai ales la nou-născuți și la imunosupresați precum pacienții care au suferit transplanturi și cei infectați cu HIV. În Marea Britanie, virusul urlan este cea mai frecventă cauză de meningită virală urmată de echovirusuri, virusuri coxsackie, virusul rujeolos, herpes simplex, herpes zoster, Epstein-Barr și adenovirusuri (în special adenovirusul 7). "Louping ill" este unicul virus artropodic indigen infectant în Anglia și a produs câteva cazuri de encefalită. În multe țări în curs de dezvoltare, rabia este o cauză importantă de encefalită virală. Alte cauze regionale sunt virusul febrei Rift Valley în Africa și Orientul Mijlociu, arenavirusuri (Junin, Guanarito, Sabiá, Lassa, și Machupo) în America Latină și Africa, virusurile Marburg și Ebola în Africa și virusul febrei Colorado în America de Nord.

Encefalomielita postinfecțioasă este comună după rujeolă, vaccinia, varicelă, rubeolă, oreion și gripă. Sindromul Guillain-Barré, o polineuropatie senzitivo motorie (capitolul 17), a fost asociat cu infecția cu virus Epstein-Barr, citomegalovirus, coxsackie B și herpes zoster. Vaccinul antirabic poate da o encefalită postvaccinală, în timp ce vaccinarea antirabică, antigripală și antivarieliană poate da un sindrom Guillain-Barré.

Pacienții imunosupresați sunt vulnerabili la unele infecții virale. Aceia cu imunitate mediată celular deprimată (boală Hodgkin) pot dezvolta encefalită cu herpes zoster și citomegalovirusul poate cauza o encefalită subacută la pacienții cu SIDA. La copiii sau adulții cu hipogammaglobulinemie, enterovirusurile, inclusiv vaccinul antipolio cu virus atenuat, pot produce o meningoencefalită progresivă și letală. Leucoencefalopatia multifocală progresivă, o infecție cronică și letală cu papovavirusuri, este descrisă la pacienții cu imunitatea mediată celular deprimată. Infecția HIV a creierului și meningelui poate fi responsabilă pentru meningoencefalita acută din timpul seroconversiei și pentru demența de la pacienții cu SIDA (vezi subcapitolul 15.3).

## Epidemiologie

Majoritatea infecțiilor virale ale sistemului nervos central apar în vârfuri sezoniere sau epidemii, iar unele precum encefalita cu herpes simplex sunt sporadice. Epidemia de encefalită japoneză apare vara sau în sezonul ploios, datorită prezenței de vectori țânțari (în principal *Culex tritaeniorhynchus*) care au fost infectați prin înțeparea păsărilor (egrete, bătlani) sau mamiferelor rezervoare. Copiii indigeni și adulții neimunizați (imigranții) sunt cei mai susceptibili. Encefalita de la căpușe apare vara și primăvara când căpușele sunt mai active. Encefalita urlană este

mai frecventă la sfârșitul iernii sau timpuriu primăvara, în timp ce infecția cu enterovirusuri apare mai frecvent vara și la începutul toamnei. Encefalitele de la rozătoare prin arenavirusuri sunt mai comune când rozătoarele sunt mai numeroase fie pe câmpiile întinse (virusurile Machupo și Junin) fie în case (virusul coriomeningitei limfocitare). Virozele zoonotice dispar în perioada rece, în care ciclul nevertebrate-vertebrate este suspendat datorită hibernării vectorilor și rezervoarelor.

Invazia sistemului nervos central pare a fi rară în cazul infecțiilor virale. În cazul togavirusurilor cum este encefalita japoneză, pentru un caz de encefalită există 500–1000 de infecții asimptomatice. Virusul encefalitei equine de est produce o proporție mai mare de cazuri de encefalită decât alte togavirusuri.

Infecțiile date de majoritatea virusurilor neurotrope sunt cel mai frecvente la copii și bătrâni și sunt foarte severe. Encefalita cu herpes simplex atacă toate grupele de vârstă, dar cea mai mare incidență de găsește între 5–30 de ani și peste 50 de ani. Când HSV-2 pătrunde în sistemul nervos central este probabil că produce o meningită benignă limfocitară la adult, dar la nou-născuți, de obicei, produce o encefalită severă. Dintre encefalitele transmise de țânțari, encefalita de California este cea mai comună la copii, encefalita St. Louis la bătrâni, în timp ce encefalita equină de est și vest și virusul encefalitei japoneze atacă atât copiii cât și bătrânii. Encefalita postinfecțioasă este mai frecventă la copil, pentru că ea apare ca o complicație a diferitelor febre eruptive. Este cea mai frecventă boală demielinizantă din lume.

## Patogeneză

Această temă a fost revizuită complet de Johnson (1982), Mims și White (1984) și Tyler și Fields (1988). Majoritatea infecțiilor virale ating sistemul nervos central de la focarul inițial de infecție și se multiplică prin curentul sanguin. Virusurile inoculate prin piele includ virusurile transmise de artropode, virusul rabiei, herpes simplex, *Herpes simiae* B și virusul coriomeningitei limfocitare. Se presupune că virusurile transmise de artropode se multiplică în ganglionii limfatici locali și endoteliul vascular și circulă legați de macrofage, determinând viremia. Virusul rabiei se multiplică local în citoplasma celulelor musculare înainte să pătrundă în nervii periferici. Virusurile ce pătrund prin tractul respirator (de exemplu rujeolos, urlan, varielian) sau prin poarta digestivă (enterovirusurile) se multiplică în țesutul limfoid local înainte de a pătrunde în torentul sanguin. Viremia este o caracteristică a majorității infecțiilor virale, pe când invazia sistemului nervos central e rară la cele mai multe dintre ele. Explicația acestui fapt nu este cunoscută, dar sistemul nervos central are un număr de bariere fizice contra agenților infecțioși cum sunt virusurile. Aceste bariere cuprind bariera hematoencefalică cu "joncțiunile strânse" ale sale, prezența unor celule rezistente la infecția virală și absența drenajului limfatic. Mecanismele nespecifice de la nivelul porților de intrare, precum aciditatea gastrică sau ciliul tractului respirator, joacă, de asemenea, un rol protector. În cazul rabiei, herpes simplex, herpes zoster, virusul pătrunde în sistemul nervos central prin nervii periferici. Deși spațiul subarahnoidian înconjoară nervii olfactivi până la nivelul lamei ciuruite și dedesubtul său se găsește mucoasa nazală, această cale de infecție pare a fi extrem de rară la oameni și a fost demonstrată doar în câteva cazuri de infecție rabică prin inhalare și în encefalita cu herpes simplex. Au fost cazuri de inoculare directă în sistemul nervos central prin grefă corneeană pentru transplant infectată (rabia) sau prin infectarea unor electrozi aplicați pe suprafața sau în parenchimul creierului (boala



Creutzfeldt-Jacobs). Encefalita cu herpes simplex poate complica o infecție primară herpetică la copil și adultul tânăr, dar, în cele mai multe cazuri de encefalită cu herpes simplex, cauza este reactivarea virusului latent (HSV-1) ce se găsește în ganglionul trigeminal, ganglionii vegetativi sau în creier.

Unele virusuri, cum sunt enterovirusurile sau virusul urlian, afectează de obicei meningele mai mult decât parenchimul sistemului nervos central, în timp ce altele, precum togavirusurile, produc frecvent encefalită. Johnson (1982) a considerat că diferitele celule nervoase au vulnerabilitate selectivă față de diversele virusuri neurotrope. De exemplu, predilecția virusului polio pentru motoneuronii din coarnele anterioare ale măduvei spinării și ale virusului rabiei pentru neuronii sistemului limbic sau celulele Purkinje. Efectele patologice ale infecțiilor virale asupra sistemului nervos central includ:

- 1) distrugerea și fagocitoza neuronilor (neuronofagia) ca rezultat al invaziei virale *per se* sau a lizei imune;
- 2) demielinizarea;
- 3) edemul inflamator cu efect compresiv și creșterea presiunii intracraniene;
- 4) leziuni vasculare (în unele cazuri).

În rabie, o encefalită universal fatală, gradul mediu de neuronoliză i-a intrigat dintotdeauna pe neuropatologi. Totuși, recent, studiile sugerează că virusul rabiei poate produce o alterare gravă a neurotransmisiei atât central cât și periferic la nivelul sinapselor colinergice. Virusul produce, de asemenea, efecte sistemice severe, posibil ca rezultat al diseminării centrifuge (de exemplu în cazul miocarditei și aritmiilor cardiace) sau al efectelor sale focale pe centrul bulbari vasomotori și respiratori.

Encefalita postinfecțioasă și sindromul Guillain-Barré sunt considerate ca rezultat al reacției de hipersensibilitate contra mielinei centrale și periferice. Modelul animal experimental al acestor forme clinice este encefalomielita experimentală alergică, ce poate fi produsă la un număr mare de animale după o imunizare împotriva proteinei bazice a mielinei. Un model animal similar pentru sindromul Guillain-Barré este cunoscut ca nevrita alergică experimentală. Este încă incert cum o infecție virală anterioară poate induce un răspuns autoimun. În cazul encefalitelor postvaccinale antirabice, explicația este mult mai clară, pentru că acest vaccin conține mielină de la animalul în care virusul a crescut.

Răspunsurile imune variate ale gazdelor contra infecțiilor virale joacă un rol crucial în combaterea infecțiilor. Aceste răspunsuri pot fi direct împotriva particulelor virale sau celulelor infectate cu virusuri și pot fi mediate umoral sau celular. Un răspuns imun local important la nivelul suprafețelor infectate este asigurat de IgA, care este prezentă în secrețiile digestive, salivă, respiratorii. Acest fapt este important, de exemplu în stadiile inițiale ale infecției cu virus poliomieltic unde anticorpii neutralizează virusurile prin combinarea cu suprafața proteică virală. Infecția sistemică virală poate fi limitată de către anticorpii circulanți de tip IgM sau IgG, care pot neutraliza virusul pe diferite căi. Răspunsurile imune pot, de asemenea, să apară local în sistemul nervos central, unde sinteza locală de imunoglobuline, uneori în benzi oligoclonale, ca răspuns la infecția virală, poate fi evidențiată. Creșterile acestor anticorpi pot fi cu valoare diagnostică importantă (a se vedea mai jos). În anumite condiții, răspunsurile imune la infecțiile virale pot singure declanșa procesele imunopatologice care conduc la apariția bolii. Boala poate apărea într-un număr diferit de căi, cum ar fi depunerile în peretele vascular ale complexelor imune dintre anticorpii antivirali și antigenele virale. În alte cazuri, precum infecția cu virusul coriomeningitei limfocitare, producerea de limfocite citotoxice T specifice este ea însăși responsabilă de producerea encefalitei.

## Anatomie patologică

### Meningita

Leptomeningele bazal, endimul și plexurile coroide sunt infiltrate cu celule mononucleare, iar parenchimul este normal. În meningita urliană poate să apară o exfoliere a celulelor endimare.

### Poliomielita

Virusul este prezent peste tot în creier și în măduva spinării, posibil chiar și în cazurile nonparalitice, dar, de obicei, singurele celule care suferă cromatoliză și fagocitoză sunt motoneuronii din coarnele anterioare ale măduvei spinării, bulbului și substanței cenușii din girusul precentral.

### Encefalita

Majoritatea encefalitelor sunt caracterizate prin infiltrația limfocitară a meningelui și spațiilor perivascularare (Virchow-Robin) la nivelul cortexului și substanței albe subiacente, cu limfocite, plasmocite, histiocite și unele neutrofile, microglii proliferative cu formare de noduli gliali. Neuronoliza și demielinizarea sunt variabile în gravitate și localizare. Neuronii infectați pot prezenta incluzii caracteristice în nucleu (rujeolă, herpes simplex și adenovirusuri) sau în citoplasmă (corpusul Negri în rabie). Pot fi găsite microhemoragii și focare de necroză.

### Encefalita cu herpes simplex

Caracteristicile acestei encefalite sunt prezența unui edem cerebral important, hemoragii severe și encefalită necrozantă care este frecvent asimetrică, localizată în partea inferioară și medială a lobului temporal, a insulei și în partea orbitală a lobului frontal. Secțiunile histologice arată incluzii intranucleare eozinofilice Cowdry tip A cu marginația cromatinei în neuroni, oligodendrocite și astrocite, reacții inflamatorii și hemoragice perivascularare, dar fără demielinizare. Incluziile Cowdry tip A sunt găsite, de asemenea, în encefalitele cu herpes zoster și citomegalovirus. Explicația localizării unice cerebrale a encefalitei cu herpes simplex nu a fost satisfăcătoare, dar este probabil rezultatul răspândirii virale de-a lungul căilor neurale specifice, mai mult decât o susceptibilitate diferențiată a populațiilor celulare. Deși teoria cea mai des întâlnită este că virusul herpes simplex se răspândește de-a lungul căilor olfactive la baza creierului și în lobii temporali, este, de asemenea, posibil că virusul se poate răspândi din ganglionul trigeminal de-a lungul fibrelor senzitive ce inervează dura mater adiacentă acestor regiuni. Ultimul mecanism este confirmat de prezența în formă latentă a HSV-1 în ganglionul trigeminal, în ganglionii cervicali superiori și în ganglionii vagali într-o proporție mai mare decât la normali, indiferent dacă au avut infecția herpetică cutaneo-mucoasă. Deși în ultimul caz virusul HSV-1 latent poate fi reactivat de o multitudine de stimuli cum sunt soarele, febra, traumatismele și stresul, mecanismele de latență și reactivare în sistemul nervos central nu sunt foarte bine cunoscute. Chiar dacă encefalita cu herpes simplex este într-adevăr cauzată de reactivarea virusului care a rămas latent în ganglionul trigeminal, acest fapt este relativ rar față de numeroasele infecții asimptomatice și a rămas încă neexplicat.



### *Encefalita japoneză B*

Modificările microscopice sunt tipice ca și ale celorlalte encefalite virale; există edem, congestie, hemoragii focale în creier și meninge și în spațiile perivascularare, neuronofagie și noduli gliali în parenchim. Neuronoliza și neuronofagia sunt neobișnuit de răspândite în cortexul cerebral, ganglionii bazali, trunchiul cerebral, cerebel (cu distrugere a celulelor Purkinje) și în măduva spinării. Antigenul viral este localizat în neuroni, mai ales în cei din trunchiul cerebral și talamus.

### *Encefalomielite postinfecțioasă*

Este o encefalită perivenoasă microglială și demielinizantă. Necroza fibrinoidă a arteriolelor este o leziune asociată într-o formă mult mai severă denumită leucoencefalita acută hemoragică.

## Manifestări clinice

### Meningita

Simptomele prodromale asemănătoare gripei urmate de o perioadă scurtă de remisiune sunt tipice infecției cu virus coriomeningitic limfocitar și altor meningite enterovirale (de exemplu echo 9) dar, în majoritatea cazurilor de meningită virală, simptomatologia debutează brusc. Ca și în meningita bacteriană apare febră, cefalee, redoarea cefei și vărsături, mai ales la copii. Spre deosebire de meningita bacteriană, aici cefaleea este mai puțin severă și localizată frontal sau retroorbital (mișcările globilor oculari pot fi dureroase) iar redoarea de ceafă este mai puțin marcată. Greața, anorexia, durerile abdominale, mialgiile și inflamația faringelui sunt frecvente în meningitele enterovirale. Mialgia severă este caracteristică infecției cu virus coxsackie B. Ca și în forma bacteriană, sugarii au iritabilitate, fontanelele în tensiune, iar copii mici febră, iritabilitate sau apatie. Hiperemia conjunctivală, faringita și adenopatia cervicală pot fi prezente. Exantemul macular ori peteșial sau enantemul apar în infecțiile cu coxsackie A și B și echovirusuri (în special echo 9). Erupția veziculară la nivelul mâinilor, picioarelor și a cavității bucale a fost raportată însoțind infecțiile cu virus coxsackie A 16 și enterovirus 71. Prin definiție, starea de conștiență este normală în meningita simplă. Alte manifestări neurologice includ vertij, nistagmus, ataxie de tip cerebelos, spasm facial și mișcări involuntare.

Cauza specifică a meningitei virale poate fi sugerată de alte semne în afara sistemului nervos, precum vezicule genitale sau rectale la grupele de vârstă active sexual (HSV-2), leziuni cutanate de herpes zoster, edemul glandelor parotide (oreion și ocazional coxsackie, coriomeningita limfocitară și virusul Epstein-Barr), orhită (virus urlian sau virusul coriomeningitei limfocitare) și artrită (virusul coriomeningitei limfocitare). Alte semne clinice de ajutor precum simptomele gastrointestinale din infecțiile enterovirale și parotidita din oreion pot fi complet absente la pacienții cu meningită.

### Poliomelita paralytică

Infecția este dobândită prin răspândirea și receptarea picăturilor prin tractul respirator sau prin calea fecal-orală. Infecția "minoră" coincide cu viremia și este un episod nespecific asemănător gripei – febră, cefalee, faringe iritat, stare generală

proastă și semne gastrointestinale moderate – care se remit în câteva zile. Majoritatea pacienților infectați nu vor dezvolta simptome ulterioare, dar într-o mică parte, apare boala "majoră", uneori după câteva zile de la remiterea simptomelor inițiale. Semnele clinice sunt ale meningitei virale: mialgii, crampe musculare și modificări ale sensibilității care preced sau acompaniază dezvoltarea unei paralizii (flaște) periferice. Poate fi observată orice combinație de deficit motor periferic (fig. 15.14). Este neobișnuit ca paraliza să se extindă după primele 3 zile sau după scăderea febrei (fig. 15.15). Paraliza centrilor respiratori bulbari este fatală. Encefalita este rară. Cea mai comună cauză de moarte este aspirația și obstrucția căilor aeriene rezultate din paraliza centrilor bulbari și a musculaturii respiratorii. Perturbările respiratorii și ale ritmului cardiac datorită afectării centrilor medulari vasomotori și respiratori sunt extrem de rare. Alte complicații includ scăderea controlului asupra temperaturii corpului și asupra tensiunii arteriale, hemoragii digestive, pneumonia de aspirație și paraliza colonului și a vezicii urinare

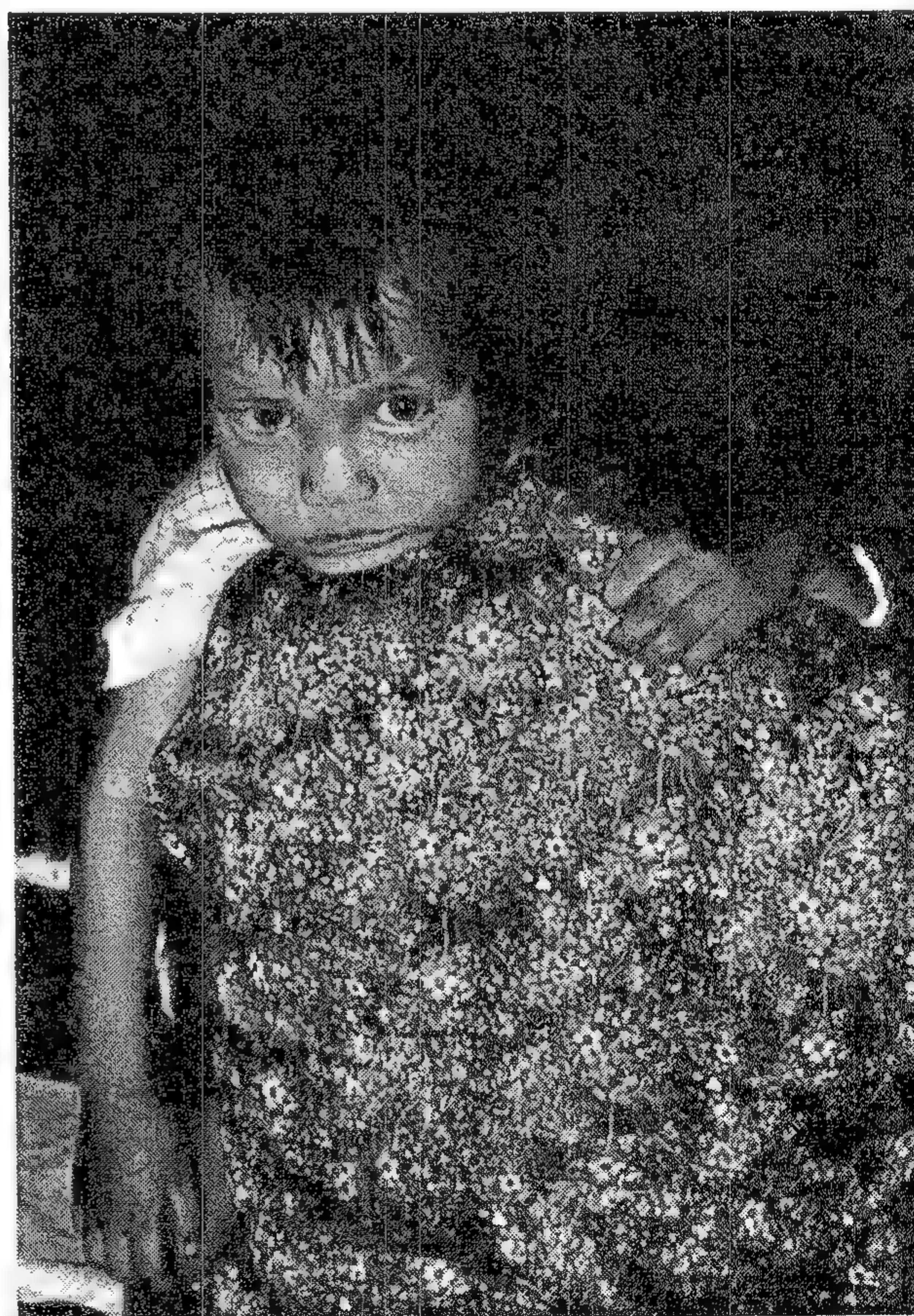


Fig. 15.14. Poliomelită paralytică la o fetiță tailandeză de 3 ani. Observați afectarea sistemică și paraliza brațului drept. (Copyright D.A. Warrell).

## Encefalita

Majoritatea pacienților cu encefalită virală prezintă și semnele meningitei (febră, cefalee, redoarea cefei, vărsături) împreună cu alterarea stării de conștiență, convulsii și uneori semne neurologice de focar, semne ale creșterii presiunii intracraniene sau simptome psihice.



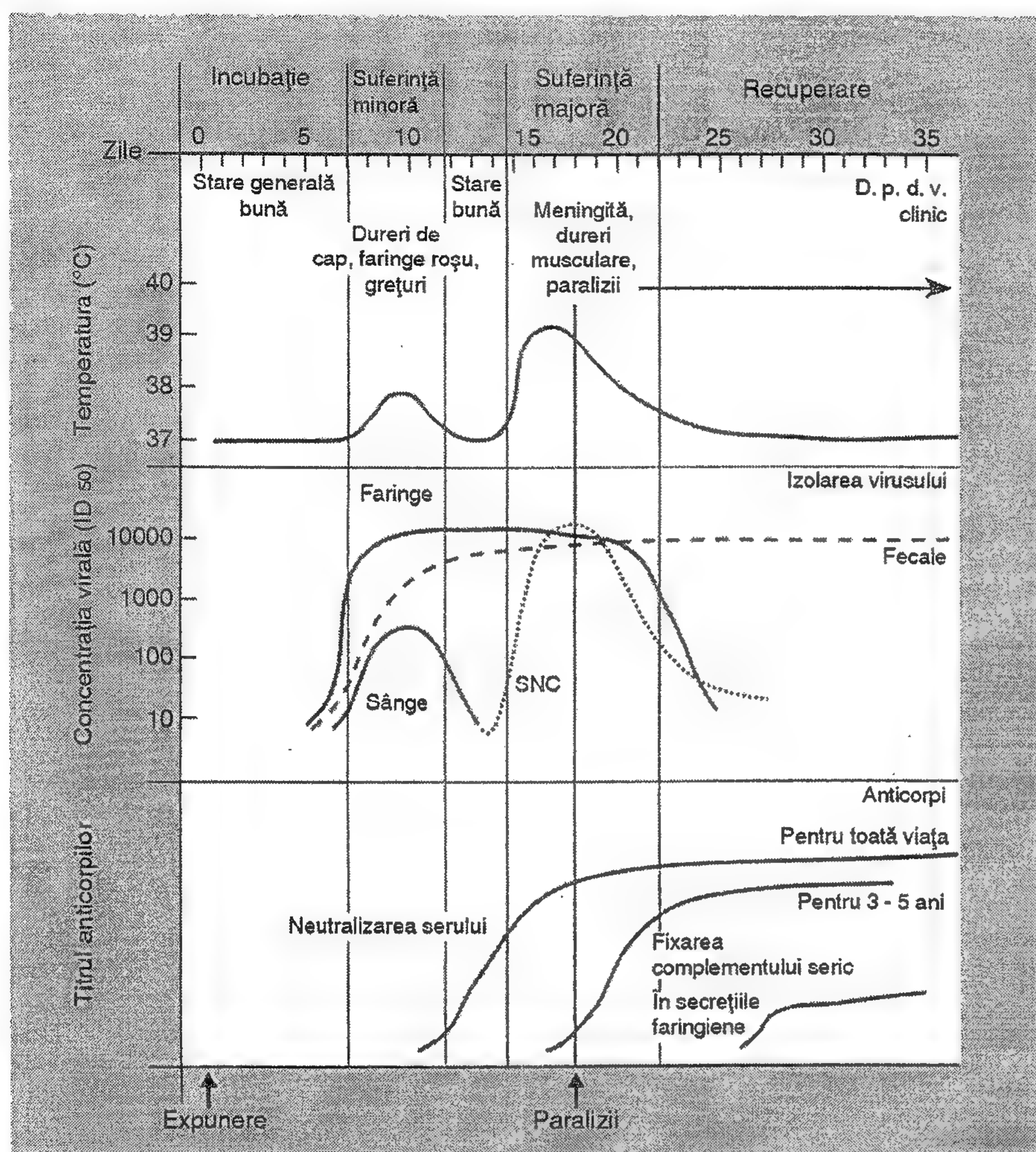


Fig. 15.15. Evoluția infecției poliomielitice paralitice. (Reproducere după Christie, 1981, *Medicine International*, 1, 139. Adaptat după Bodian, D. (1957). Mecanismele infecției cu virusuri polio. În *Cellular biology, nucleic acids, and viruses*. New York Academy of Sciences, cu permisiune).

### Encefalita cu herpes simplex

Este o encefalită relativ sporadică ce poate apărea la orice grupă de vârstă. Originea virusului este de cele mai multe ori necunoscută. Majoritatea cazurilor se presupune că apar prin reactivarea virusului latent, posibil HSV-1 din ganglionul trigeminal. La nou-născuți encefalita cu herpes simplex este cauzată de HSV-2.

Alături de semnele clinice prezente într-o encefalită virală severă, pacienții cu encefalită cu herpes simplex prezintă simptome legate de localizarea encefalitei (cortexul frontal, temporal și sistemul limbic). Acestea includ tulburări de comportament, halucinații olfactive și gustative, anosmie, amnezie, afazie expresivă și crize epileptice temporale. Leziuni cutanate sau mucoase herpetice floride sunt rar găsite, cu excepția infecției genitale acute cu HSV-2 sau proctită. Un istoric recent cu erupție herpetică labială nu este rar. Efectul edemului cerebral este neobișnuit de sever. Pacienții intră de obicei în comă la sfârșitul primei săptămâni și cei mai mulți mor în primele două săptămâni.

### Encefalita japoneză B

După o perioadă de incubație de 7-14 zile, pacienții dezvoltă simptome prodromale nespecifice (febră, cefalee, stare generală proastă, grețuri și vărsături) pentru 2-3 zile. Simptomele neurologice debutează brusc cu creșterea cefaleei, deteriorarea stării de conștiență și convulsii generalizate care pot ajunge până la status epilepticus. Există meningism și mimică absentă, semne piramidale sau de mielită, leziuni ale nervilor cranieni (de exemplu perechea a VII-a), ataxie, mișcări involuntare (fig.15.16) și, în cazurile severe, comă prelungită, hemi- sau tetrapareze, rigiditate prin decerebrare și insuficiență respiratorie. Febra persistă pentru 6-7 zile și la supraviețuitori simptomele neurologice durează 1-2 săptămâni. Mortalitatea este 50% la pacienții peste 50 de ani, dar mai mică de 20% la copii. Cele mai multe decese apar în primele 7-10 zile prin insuficiență respiratorie, sau prin pneumonie de aspirație, hipertensiune intracraniană și crize convulsive necontrolabile. Peste 50% din supraviețuitori suferă deficiențe intelectuale, tulburări psihice, epilepsie persistentă sau stare vegetativă cu tetrapareză și afectare a ganglionilor bazali cu distonia membrelor, trunchiului, rigiditate și tremor (fig.15.16).



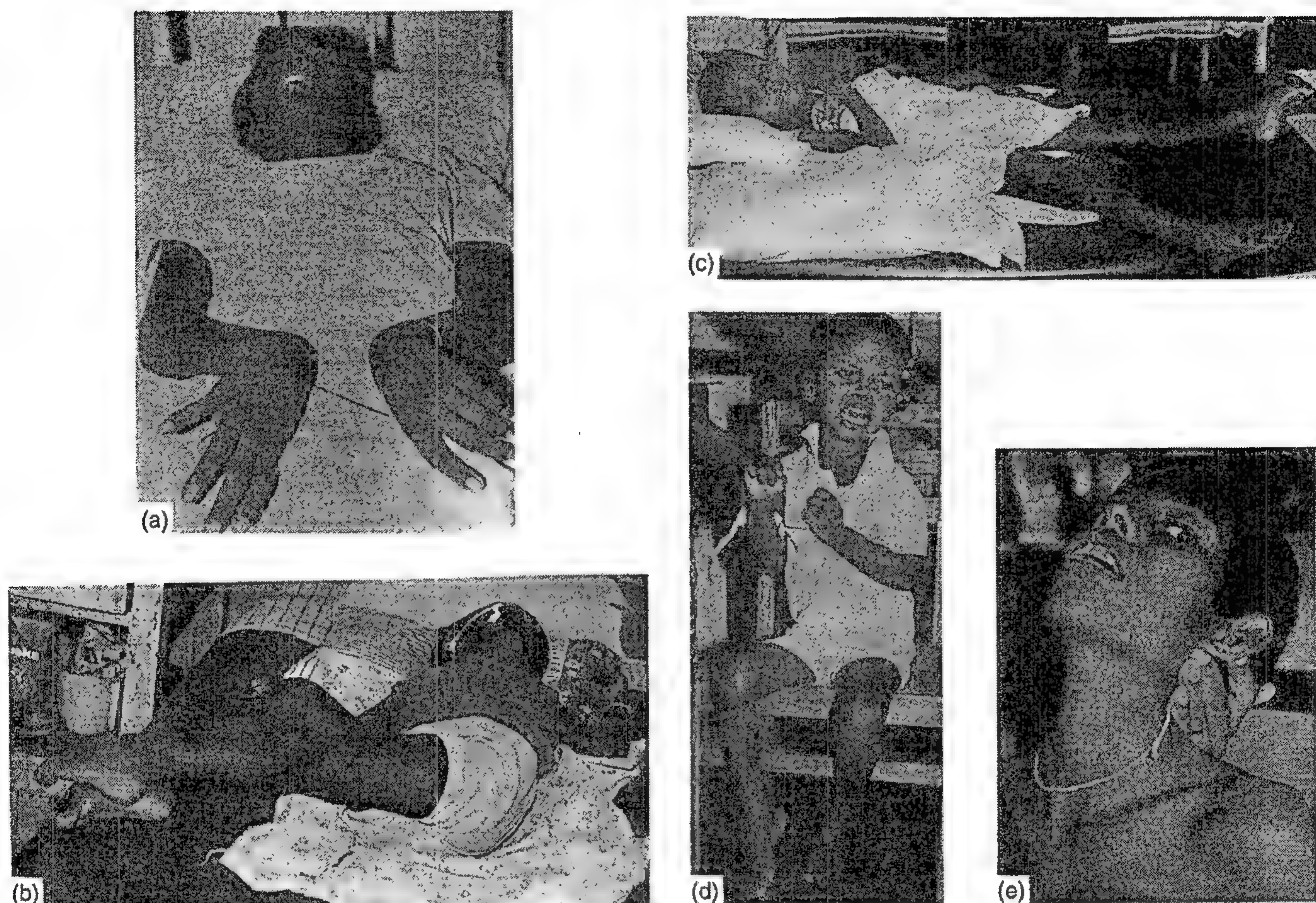


Fig. 15.16. Encefalită japoneză B în Anuradhapura, Sri Lanka: *a* - pacientă în comă prezentând mișcări coreoatetozice simetrice ale membrilor superioare; *b* - copil comatos prezentând mișcări distonice ale membrilor superioare și inferioare; *c* - copil convalescent, conștient, dar cu distonie reziduală a tuturor membrilor; *d* - copil convalescent cu cap balant și mișcări involuntare ale tuturor celor patru membre; *e* - băiat convalescent cu slăbiciune reziduală a mușchilor flexori ai gâtului. (Prin bunăvoința dr. D. T. D. J. Abeysekera).

### Encefalomielita postinfecțioasă

Debutul este brusc, cu convulsii, comă febră sau pareze care apar la 10–14 zile după vaccinare (vaccina sau vaccin antirabic cu țesut nervos) sau după infecția cu virus rujeolos, varicelă, rubeolă, oreion sau gripă. În cazul rujeolei, varicelei și rubeolei, simptomele encefalomielitice apar la 2–12 zile după apariția erupției iar în oreion înainte sau după tumefacția parotidiană. Mișcările involuntare, leziunile de nervi cranieni (VII, III), inegalitatea pupilară, nistagmusul, ataxia, și semnele piramidale sunt comune.

### Diagnostic

#### Detalii clinice și epidemiologice

Sezonul de apariție, epidemiile cunoscute, vârsta pacienților, ocupația lor și țările vizitate recent sunt de ajutor în aflarea

etiologiei. Diagnosticul specific poate fi sugerat de semne clinice distinctive pentru encefalită (de exemplu hidrofoobia în rabie, afectarea lobului temporal în encefalita cu herpes simplex) sau pentru o infecție asociată (de exemplu parotidita urliană, erupția rujeoloasă, leziuni cutanate și mucoase herpetice, și semne digestive în infecțiile cu enterovirusuri).

### Investigații de laborator

Acestea trebuie să ajute la identificarea agentului viral (important în special pentru infecția herpetică potențial tratabilă) sau la excluderea unor potențiale cauze tratabile nonvirale de meningită sau encefalită (tabelul 15.7). Cea mai importantă investigație este examenul LCR. Contraindicațiile puncției lombare sunt asemănătoare celor din meningitele acute bacteriene (subcapitolele 2.6 și 15.1). Dacă există semne neurologice de focar sau semnele unei hipertensiuni intracraniene, un examen CT trebuie efectuat înainte de puncția lombară, pentru a exclude o



leziune intracerebrală înlocuitoare de spațiu. Presiunea LCR este mare în special în encefalita cu herpes simplex unde există un edem cerebral important. Pleiocitoza atinge zeci până la sute de celule/ $\mu$ l. LCR-ul conține hematii sau poate fi xantocrom în encefalite hemoragice precum encefalita cu herpes simplex și leucoencefalita acută necrotică. Proteinorahia este de obicei crescută, între 50–150 mg/dl, cu creșterea rației de IgG pe măsură ce boala progresează. Pătrunderea în LCR a IgG din ser și sinteza intratecală de IgG indicată de o bandă monoclonală sunt mecanismele creșterii acestei fracțiuni în LCR.

Nivelul de glucoză din LCR este de obicei normal sau crescut, dar au fost descrise și niveluri scăzute în special în oreion și meningita coriolimfocitară. Măsurarea lactatului, proteinei „C”-reactive, LDH, creatinkinazei (CK-BB), muramidazei și variatelor citokine în LCR nu s-au dovedit de ajutor în diferențierea infecțiilor virale de alte tipuri de infecții. Examenul LCR poate fi interpretat greșit dacă acesta este normal, cum apare în 10–15% din cazuri la debutul encefalitei herpetice sau dacă în LCR există neutrofilie ori glicorahia este scăzută. Proteina bazică a mielinei poate fi detectată în LCR-ul pacienților cu encefalomielită acută.

**Tabelul 15.7. Cauze de meningită aseptică<sup>(a)</sup> cu sau fără encefalită sau mielită, altele decât virusuri sau sindroame postinfecțioase/postvaccinale.**

Cauză	Diagnostic clinic sau de laborator
<b>Bacterii</b>	
Meningita bacteriană acută (parțial tratată)	LCR-detectarea Ag în LCR (CIE, LA), repetarea examenului LCR
Abcese/empieime intracraniene/spinale (Infecții parameningeale)	Examen fizic (care să excludă otite medii, traumatisme, sinus dermoid etc.), radiografii, CT/RMN, mielografie
Brucella	LCR, hemoculturi, serologie
Bacilul bolii zgârieturilor de pisică	Proba Warthin-Starry, teste cutanate
Mycobacteria	Examen microscopic LCR, LA, culturi, test Mantoux, radiografie pulmonară
Mycoplasma	LCR+IgM serice (IFA)
Spirochete	
Leptospira	Serologie
Febra recurentă	Frotiu sanguin, inoculare la șoareci
Boala Lyme	Serologie (EIA, IFA), culturi, biopsie cutanată, IgG în LCR (EIA, IFT)
Sifilis	Serologie (FTA-ABS) și examen LCR
<i>Spirillum minus</i>	Microscopie din plagă sau biopsie ganglionară, inoculare la șoareci
Ricketsii	
(Febra Rocky Mountain, tifos murin, epidemic)	Serologie (Weil-Felix), biopsie cutanată IFT (RMSF)
<b>Fungi</b>	
Blastomyces	Culturi LCR, EIA, evidențierea altor zone infectate, plămâni, piele, biopsie
Candida	Culturi LCR (repetate)
Coccidioides	LCR - CFT, cultură, microscopie
Cryptococcus	LCR - cu tuș de India, LA - poate fi fals pozitiv
Histoplasma	LCR - culturi (repetate), evidențierea altor zone infectate, frotiu sanguin, ser, urină, Ag în LCR (ARI)
<b>Protozoare</b>	
Amoeba ( <i>Acanthamoeba</i> , <i>Naegleria</i> )	Microscopia LCR (nativ+cu tuș de India), culturi
Malaria (cerebrală)	Frotiu sanguin
Toxoplasma	(La imunopresăți-SIDA) - inoculare de LCR la animale, serologie, biopsie cerebrală
Trypanosomiata (africană și sud-americană)	Frotiu sanguin, biopsie ganglionară, microscopie LCR și IgM, serologie, xenodiagnostic
<b>Helminți</b>	
<i>Angiostrongylus cantonensis</i>	Larve în LCR, eozinofilie
Cisticercioza	CT/RMN, radiografii, examen pentru chisturi subcutanate, LCR-CFT, histologie
<i>Gnathostoma spinigerum</i>	Papule cutanate migratoare, eozinofilie în LCR
Hidatidoza	IDR Casoni, serologie, CT/RMN, radiografie
Paragonimuus	Ouă în LCR, eozinofilie, serologie, CT/RMN sau radiografii de craniu, histologie
Schistosomiata	Mielită transversă joasă, ouă în urină sau scaun, CT/RMN, eozinofilie în LCR, mielografie, histologie
Sparganosis	Histologie, CT/RMN
<i>Strongyloides stercoralis</i>	(Pacienți imunopresăți) larve, ouă în scaun, în lichidul duodenal etc.
Sindromul Behçet	Sindrom clinic
Carcinoame, leucemii, limfoame	Citologia LCR, dovada bolii în alte părți
Chimice	Puncție lombară recentă, anestezie spinală, mielografie, cisternografie izotopică
Medicamente	AINS, imunomodulatori, antibiotice (exemplu trimetoprim)
Boala Kawasaki	Clinic, ecocardiografie, angiografie coronariană etc.
Encefalopatia saturniană	Plumbemie, frotiu sanguin, coproporfirine urinare
Meningita Mollaret	Recurență, celule Mollaret în LCR (PCR pentru HSV)
Sarcoidoză	Histologie, test Kveim, test Mantoux, calcemie, dozare de enzimă de conversie
Lupus eritematos sistemic și alte colagenoze sau vasculite	Anticorpi antinucleari, anticorpi anti ADN, celule lupice
Sindromul Vogt-Koyanagi-Harada	Semne clinice
Boala Whipple	Semne clinice, histologie jejunală

<sup>a</sup> Meningita aseptică: pleiocitoză în LCR dar fără bacterii decelabile prin colorația Gram și fără culturi bacteriene standard pozitive; CFT - test de fixare a complementului; CIE - imunelectroforeză contracurent; EIA - test imunoenzimatic; FTA - ABS - test de fixare Ag-Ac treponemici; IFA - anticorpi imunofluorescenți; LA - aglutinare pe latex; ARI - test de radioimunitate; RMSF - febra Rocky Mountain; IDR - intradermoreacție; AINS - antiinflamatoare nonsteroidiene; PCR - reacția în lanț a polimerazei; HSV - virusul herpes simplex.



### Virusologie

Un virus specific este implicat în 70–75% din cazurile de meningită limfocitară și 30–40% dintre pacienții cu meningoencefalită (tabelul 15.8). În stadiile adecvate de boală, un diagnostic rapid prin imunofluorescență directă poate fi făcut pentru herpes simplex (piele și creier), herpes zoster (leziuni cutanate), rujeolă (aspirat nasofaringian), rabie (piele și creier) și în anumite cauze nonvirale cum este febra Rocky Mountain (piele). Microscopia electronică din leziunile cutanate poate detecta herpes simplex. Unele virusuri pot fi izolate din LCR (de exemplu virusul urlian, enterovirusurile, virusul coriomeningitei, encefalita din Europa centrală și HIV). Virusuri recoltate din alte locuri pot ajuta în diagnostic (de exemplu polio și alte enterovirusuri din materiile fecale, sau virusuri transmise de artropode din hemoculturi), dar ele pot fi neînsoțite de semne neurologice (de exemplu citomegalovirusul din faringe și urină, herpes simplex din piele sau mucoase sau adenovirusuri în scaun detectate prin microscopie electronică). Anticorpul de tip IgM specifici pot fi detectați în ser în oreion, în infecția cu virus Epstein-Barr în citomegalovirus sau rujeolă sau utilizând o tehnică de  $\mu$ -captură, în LCR pentru virusul encefalitei japoneze. Metoda este utilizată tot mai frecvent pentru IgM determinate de alte virusuri.

Diagnosticul este de obicei întârziat până la decelarea de titruri crescute de anticorpi în convalescență. Aceasta se întâmplă de obicei în oreion, coxsackie și virusuri purtate de artropode.

Un progres semnificativ este introducerea în diagnostic a reacției în lanț a polimerazei (PCR). Utilizând PCR, care amplifică foarte mult o cantitate de acizi nucleici virali, a fost posibil, de exemplu, să fie identificat virusul herpes simplex în LCR la cazurile suspecte de encefalită cu herpes simplex, la scurt timp de la debutul simptomelor. PCR este bine de utilizat în viitor în diagnosticul precoce al unei mari varietăți de infecții virale ale sistemului nervos central (tabelul 15.8).

### Biopsia cerebrală

Pentru un diagnostic rapid al unor encefalite virale nu există în prezent un substituent al biopsiei cerebrale. Electroencefalograma, tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară, angiografia sau scintigrafia pot fi de ajutor în direcționarea atenției chirurgului spre aria cerebrală afectată. În absența acestora, biopsia din suprafața inferioară sau medială a lobului temporal este cea mai în măsură să pună diagnosticul. Părerile sunt împărțite asupra siguranței și importanței acestei investigații.

**Tabelul 15.8.** Recoltări pentru diagnosticul virusologic al meningitelor acute sau meningoencefalomielitelor (După Johnson 1982; Jackson și Johnson 1989).

	Recoltări pentru izolarea virusului / identificare					PCR	Serologie CSF	
	Exsudat faringian	Scaun	LCR	Sânge	Altele		Stadiul acut	Convalescență
Adenovirus	++ <sup>a</sup>	+	--		?	?	+	
Arenavirus								
Coriomeningita limfocitară	--	--	+++	+		?	+	+ 2–3 luni
Enterovirusuri								
Virus polio	+	+++	--	--		++ <sup>c,d</sup>	+	+
Coxsackie și echovirusuri <sup>f</sup>	+	+++	+++	--		+	+	+
Herpes virusuri								
Citomegalovirus	--	--	--	--	Urină <sup>a</sup>	+	+ <sup>a</sup>	+
Epstein-Barr	+ <sup>a</sup>	--	--	--		+	+ <sup>a</sup>	+
Herpes simplex								
Tip 1	+ <sup>a</sup>	--	+	--	Creier	+++	+ <sup>a</sup>	
Tip 2	--	--	+	--	Lichid vezicular	+	+ <sup>a</sup>	+
<i>Herpes simiae</i> (B)	--	--	--	--	Lichid vezicular	--	+ <sup>a</sup>	+
Herpes varicelo-zosterian	--	--	+	--	Lichid vezicular	+ <sup>b</sup>	+ <sup>a</sup>	+
Virus urlian	+++	--	++	--	Salivă, urină	?	+	+
Rabdovirusuri								
Rabia	--	--	+	--	Biopsie piele, salivă, creier	?	+	+
Retrovirusuri								
HIV-1	--	--	+	+++		+++ <sup>e</sup>	+++	--
HIV-2	--	--	+	+++		?	+++	--
HTLV-1	--	--	+	--		+	+++	--
Togavirusuri	--	--	+	++		+ <sup>e</sup>	+	+

<sup>a</sup> Izolare sau anticorpi prezenți poate reprezenta o activare nespecifică.

<sup>b</sup> Prea puține date pentru a indica ajutorul în diagnostic.

<sup>c</sup> În ser/sânge.

<sup>d</sup> De asemenea în scaun.

<sup>e</sup> De asemenea în creier.

<sup>f</sup> Unele serotipuri coxsackie A (în special A1-6) nu pot crește în celule.



### *Imagistica creierului și a măduvei spinării*

CT și RMN cerebrale și medulare sunt extrem de importante în diagnosticul topografic pentru stabilirea naturii și întinderii leziunii și a edemului asociat, pentru empieme sub sau epidurale, pentru diagnosticul meningitelor, cerebritelor și ventriculitelor, pentru detectarea hipertensiunii intracraniene, a hidrocefaliei, a hernierilor cerebrale sau de trunchi, a demielinizărilor și a altor anomalii anatomice (a se vedea subcapitolul 2.1).

CT este superioară pentru detaliile osoase și calcificări, este mai rapidă și mai puțin dependentă de starea pacientului. CT repetate pot aduce riscul de cataractă. Rezoluția RMN este mai mare pentru leziunile parenchimatoase, dar aceasta nu se poate efectua la pacienții cu pace-maker și poate fi periculoasă la cei cu clipsuri metalice pe vasele cerebrale.

### **Diagnosticul diferențial**

Infecțiile virale ale sistemului nervos central trebuie diferențiate de multe alte situații patologice care produc o simptomatologie similară, precum și alte modificări ale LCR (vezi tabelul 15.7). Diagnosticul diferențial al meningitelor virale include și alte cauze de meningite aseptice, precum meningitele bacteriene parțial tratate, meningita tuberculoasă, infecții cu spirochete (leptospiroze, borelioze, boala Lyme și sifilis), meningite fungice, amoebeice, neoplazice, granulomatoase și idiopatice. Mielitele virale trebuie diferențiate de alte cauze de mielită transversă și de sindrom Brown-Sequard. Acestea includ compresii spinale prin tumori, abcese, chisturi parazitare sau boli vertebrale.

Diagnosticul diferențial al poliomielitei paralitice include polineuroradiculopatii postinfecțioase sau autoimune, precum sindromul Guillain-Barré și paralizia ascendentă Landry, neuropatii metabolice ca în porfirie acută, rabia paralică, polineuroradiculopatii neoplazice și cazuri rare precum infecția cu virus *Herpes simiae* B sau paralizia dată de căpușe. Absența tulburărilor de sensibilitate în poliomielită o diferențiază de obicei de aceste condiții patologice.

Diagnosticul diferențial al encefalitelor virale include alte encefalopatii infecțioase- bacteriene, fungice, cu protozoare și parazitare; abcese sau tumori cerebrale; encefalopatii toxice sau metabolice; șocul termic. Diagnosticul encefalitelor virale trebuie pus foarte riguros pentru că poate uneori întârzia tratamentul unor afecțiuni curabile care prin neglijare duc la deces.

### **Tratament**

#### **Chimioterapia antivirală**

Acyclovir (Zovirax®) și mai puțin răspândita vidarabină (citozin-arabinozida) s-au demonstrat a fi eficiente în tratamentul encefalitelor cu herpes simplex. Acycloguanozina (acyclovir, zovirax®) este preluat doar de celulele infectate cu herpes simplex și nu este toxică pentru celulele normale, neinfectate. Datorită acestei nontoxicități remarcabile, tratamentul poate fi început cât mai rapid la o suspiciune clinică de encefalită cu herpes simplex, fără a mai aștepta confirmarea prin biopsie cerebrală. Acyclovirul a fost, de asemenea, utilizat pentru encefalita cu herpes zoster, dar nu există încă dovezi clare ale eficienței lui și în infecția cu virus citomegalic. Prezența encefalomielitei dată de *Herpes simiae* B, rară dar foarte severă, poate fi tratată cu acyclovir. Ribavirina este

eficace împotriva anumitor virusuri ARN, precum cele care produc febra Lassa, febra hemoragică cu sindrom renal și posibil eficace în febra hemoragică argentiniană, febra hemoragică congo-crimeană și febra Rift Valley.

Interferonii pot fi folosiți în administrarea intravenoasă, intratecală sau intraventriculară în tratamentul infecției cu virusul rabiei, herpes zoster și alte encefalite herpetice, dar nu s-a demonstrat eficacitatea lor.

Plasma hiperimunizată administrată în primele 8 zile de la debut reduce mortalitatea în febra hemoragică argentiniană (cu virus Junin) de la 20–30% la 1–3%. Gammaglobulinele umane s-au dovedit eficace în tratamentul febrei hemoragice congo-crimeană.

### **Tratamentul simptomatic**

Corticosteroizii au fost utilizați în cele mai multe encefalomielite, atât pentru combaterea edemului cerebral (în special în encefalita cu herpes simplex), cât și pentru efectele lor antiinflamatoare. Evidențele clare ale beneficiului acestora nu au fost obținute din studiile efectuate, dar nici efectul imunosupresor nu este important din punct de vedere clinic, cu excepția probabil a unor cazuri de mielite difuze. Corticosteroizii sau ACTH-ul au fost utilizate, de asemenea, în encefalomielitele postinfecțioase și postvaccinale, dar eficacitatea lor nu este evidentă. Hipertensiunea intracraniană severă poate fi tratată cu manitol intravenos sau ventilație mecanică. Îngrijirea generală este aceeași ca și în meningita bacteriană (vezi subcapitolul 15.1) și în cea tuberculoasă. Crizele epileptice trebuie controlate prin tratament profilactic cu fenitoin, febra trebuie scăzută prin răcirea corpului, insuficiența respiratorie trebuie tratată prin ventilație mecanică și menținerea echilibrului acidobazic și hidroelectrolitic trebuie realizat prin perfuzii de corecție. Hiponatriemia poate să apară printr-o secreție inadecvată de hormon antidiuretic.

### **Poliomielita paralică**

Cei mai mulți autori recomandă repausul și chiar ușoară sedare în timpul stadiului preparalitic al "bolii majore", datorită supoziției că efortul fizic ar crește paralizia. Durerile musculare severe și spasmele sunt tratate cu analgezice ușoare precum salicilații și căldură locală. În timpul fazei de pareză, pacienții trebuie supravegheați atent și dacă este posibil evaluați în vederea apariției paraliziei bulbare și respiratorii ce pune viața în pericol. Pacienții cu tulburări de deglutiție vor trebui îngrijiți pentru a preveni aspirația. Traheostomia închisă cu tub poate fi evitată printr-o poziționare atentă, supraveghere permanentă și aspirație. Indicațiile pentru ventilație mecanică sunt declinul progresiv al capacității respiratorii la mai puțin de 30–50% din normal, hipoxemia sau tulburările grave de ritm respirator (apnee, respirație Cheyne-Stokes) ce sugerează leziuni ale centrilor respiratori. Pareza musculaturii respiratorii fără leziuni bulbare poate fi tratată într-un tanc respirator care nu necesită traheostomie. Uneori pacienții cu paralizie respiratorie progresivă severă necesită rapid traheostomie și ventilație intermitentă cu presiune pozitivă. Supraventilarea trebuie evitată. Ventilația asistată poate fi folosită timp îndelungat, dar pacientul trebuie urmărit și scos de la aparat cât mai curând după ce starea sa permite decuplarea. Fluctuațiile severe ale temperaturii corpului și ale tensiunii arteriale care amintesc de cele din tetanos sau rabie, necesită terapie intensivă. Pacienții care rămân imobilizați la pat pentru multe luni pot dezvolta complicații date de această



imobilizare prelungită ca escare, osteomalacie, hipercalcemie cu producție de calculi renali, infecții recurente urinare prin sondaj urinar prelungit, precum și contracturi musculare și retracții tendinoase cu deformări musculoscheletice care vor necesita corecție ortopedică. Unele dintre acestea pot fi prevenite prin mișcări pasive și întinderea articulațiilor. Fizioterapia și psihoterapia sunt necesare în faza de recuperare.

### Prognostic și sechele

Meningitele virale au un prognostic bun, dar unii pacienți cu infecții cu HSV-2 au atacuri recurente cu atingerea măduvei spinării sau a nervilor spinali. Procentul deceselor în cazurile de encefalomielite este de 100% în rabie; în encefalita cu herpes simplex (netratată) de 40–75% (mai mare la nou-născuți și la peste 30 de ani); encefalita equină de est 50%; encefalita japoneză 10–40%; rujeolă 10–20%; varicelă 10–30%; encefalita equină de vest 8%; encefalita St. Louis 3%; encefalita California, encefalita Venezuela și oreion mai mică de 1%. Mortalitatea în poliomielite paralică crește de la 5% la copii mici la peste 20% la adulți. Encefalomielitele postinfecțioase și postvaccinale dau o mortalitate de 15–40%.

Sechelele neurologice apar la 5–75% dintre supraviețuitorii encefalitei japoneze și cu herpes simplex și sunt regăsite mai ales la sugari. Acestea includ retard mental, scăderea memoriei, tulburări de limbaj (inclusiv afazie expresivă), hemipareze, ataxie, distonie, leziuni de trunchi cerebral, de nervi cranieni, convulsii recurente și tulburări variate de comportament și personalitate. Sechelele sunt mai frecvente în encefalita postinfecțioasă. O sechelă neobișnuită după un interval de timp de câțiva ani de la o poliomielite paralică este caracterizată prin deficit motor progresiv și atrofii musculare, care are unele asemănări cu boala neuronului motor.

### Profilaxie

Vaccinarea antirujeolică și antipoliomielitică a eradicat teoretic encefalita dată de aceste virusuri în multe țări. Vaccinarea postexpunere rabică s-a dovedit, de asemenea, eficace în prevenirea encefalitei rabice, iar vaccinul cu celule diploide este utilizat din ce în ce mai mult pentru profilaxia preexpunerii. Vaccinul inactivat în formol din creier de șoarece se utilizează în encefalita japoneză și este produs în Osaka. El pare a fi eficace și are un risc minim de complicații neurologice (1 caz/1 milion). Alte vaccinuri pentru uz uman au fost preparate împotriva altor virusuri purtate de artropode (de exemplu, pentru encefalita de căpușă din Europa).

Seruri hiperimunizate cu gammaglobuline au fost utilizate pentru profilaxie (și în unele cazuri încercări de tratament) în rujeolă, herpes zoster, HSV-2, vaccina, rabie și alte infecții, în grupele de risc. Pacienții imunosupresați, precum cei cu leucemie care sunt contactați cu infecții cu herpes zoster vor primi profilactic imunoglobuline și dacă apar leziuni cutanate vor trebui să primească tratament cu acyclovir pentru a preveni o afectare severă.

Interferonul a fost utilizat cu succes în unele cazuri pentru prevenirea infecțiilor cu herpes, la cei cu risc de infecții cu citomegalovirus, cum sunt cei cu transplant renal. Totuși, studiile nu justifică încă indicarea lui în terapie.

Nașterea prin cezariană înainte de ruptura membranelor la o sarcină la termen (mama având herpes genital) poate preveni o encefalită cu HSV-2 la nou-născut. Dacă leziunile herpetice sunt

descoperite în timpul sau după delivrența vaginală, trebuie aplicat acyclovir local pe ochii nou-născutului, care sunt calea de intrare cea mai probabilă.

Controlul vectorilor animal și al rezervoarelor: encefalitele cu virusuri purtate de artropode pot fi controlate prin evitarea și controlul vectorilor artropozi (de exemplu plase pentru țânțari, insecticide etc.), prin controlul speciilor de vertebrate sălbatice rezervoare sau prin imunizarea animalelor domestice precum caii (encefalitele equine de est și de vest), și porcii (encefalita japoneză). Pentru controlul rabiei, principalii vectori sălbatici mamiferi trebuie reduși la număr sau imunizați (de exemplu vulpile sălbatice primesc vaccin oral în momeli). Câinii și pisicile domestice trebuie vaccinați. Pentru prevenirea encefalitelor transmisibile prin animalele de laborator (de exemplu coriomeningita limfocitară de la șoareci și șobolani, *Herpes simiae* B de la maimuțe), acestea trebuie puse în carantină, îngrijite, iar lucrul cu ele trebuie supravegheat.

### Sindromul Reye

Este o encefalopatie acută ce afectează copiii între 2 și 16 ani. El este rapid letal în 10–40% dintre cazuri. Caracteristicile definitorii sunt alterarea bruscă a stării de conștiință, creșterea transaminazelor (sau încălcarea grasă a ficatului dacă se efectuează o biopsie) și absența altor boli. Simptomele se dezvoltă în câteva zile după varicelă sau afecțiuni respiratorii ori digestive. Aglomerarea de cazuri (media de vârstă la 11 ani) a fost asociată cu epidemia de gripă B, în timp ce cazurile sporadice (media de vârstă de 6 ani) urmează varicelei, infecției cu coxsackie și alte virusuri. Studii recente din S.U.A. au sugerat o asociere între sindromul Reye și utilizarea salicilaților, dar nu a paracetamolului, în timpul infecției virale. Aceasta a făcut să se interzică aspirina la copiii sub 12 ani, cu excepția celor care au afecțiuni reumatice specifice. În Tailanda, în apariția sindromului Reye a fost implicată aflatoxina. În S.U.A., incidența anuală de sindrom Reye sub 18 ani este de 0,42/100 000 locuitori urbani și 1,8/100 000 locuitori rurali și suburbani.

Copiii prezintă vărsături cu 1–2 zile înainte de a deveni confuși sau comatoși și necesită internarea în spital. Cei mai mulți sunt afebrili și au hematosplenomegalie fără icter clinic. Febra se dezvoltă mai târziu. LCR este de obicei normal sau conține câteva celule mononucleare. Irritabilitatea, agitația marcată, agresivitatea, delirul sunt urmate de comă și deces în 2–3 zile. Crizele de decorticare și decerebrare și crizele convulsive pot fi parțial atribuite hipoglicemiei care apare în majoritatea cazurilor. Deteriorarea neurologică cu pierderea reflexelor pupilare și oculovestibulare se datorează hipertensiunii intracraniene și comei profunde; aceasta este urmată de deces. Sechelele neurologice sunt comune la supraviețuitori. Concentrația de amoniac este crescută peste limita de 48  $\mu\text{g/dl}$  în majoritatea cazurilor. Modificarea histologică caracteristică este încălcarea grasă a hepatocitelor. Modificările mitocondriale, dar fără leziuni inflamatorii, au fost de asemenea descrise în hepatocite și neuroni.

Diagnosticul diferențial include encefalopatia acută hepatică, în special cea produsă de intoxicații, encefalopatiile infecțioase cum este malaria (de obicei diagnosticată pozitiv pe examenul de sânge în picătură groasă) sau meningoencefalitele bacteriene, virale sau fungice (care prezintă modificări caracteristice ale LCR).

Nu există un tratament specific, dar mortalitatea poate fi redusă prin tratarea hipoglicemiei, edemului cerebral, insuficienței respiratorii, modificărilor hemodinamice și hidroelectrolitice și a altor complicații. Aceste măsuri sunt descrise în subcapitolul 15.1.



## Alte infecții virale sau afecțiuni în care virusurile pot juca un rol în patogenia leziunilor neurologice

### Panencefalita sclerozantă subacută

Această afecțiune este o formă de encefalită subacută ce afectează copiii și adultul tânăr, datorită persistenței infecției cu virus rujeolos. Acest titlu greoi, prescurtat în mod obișnuit ca PESS, derivă din leucoencefalita subacută și encefalita cu incluzii, acum cunoscute drept aceeași afecțiune.

### Etiologie

O cauză infecțioasă a fost de mult suspectată și acum este clară incriminarea virusului rujeolos. Titrul anticorpilor antirujeoși este extrem de crescut în sânge și LCR; antigenul rujeolos a fost demonstrat în creier, iar virusul a fost uneori izolat, însă cu dificultate. Cei mai mulți copii afectați avuseseră rujeolă la vârste neobișnuit de mici și apoi a existat un interval de aproximativ 6 ani între infecție și debutul encefalitei. Boala poate să apară și la copii vaccinați cu virus atenuat, dar riscul este mult mai mic decât în cazul apariției rujeolei ca atare.

Virusul rujeolos din PESS apare incomplet la nivelul matricei (M) proteice necesare pentru fixarea nucleocapsidei de membrană înainte de înmulțirea sa. Nu se știe dacă absența proteinei M din creier este rezultatul unei anomalii virale sau a gazdei și, dacă ar fi a acesteia din urmă, dacă este moștenită sau dobândită. Se consideră că, în timpul perioadei lungi dintre infecție și boală, acumularea de material viral ar duce la leziuni celulare. Paradoxul dintre prezența unui titru crescut de anticorpi antirujeoși, exceptând anticorpii antiproteină M, și persistența virusului nu a fost pe deplin explicată. Apariția infecției rujeoloase sub vârsta de 2 ani poate incrimina imaturitatea sistemului imun care ar permite intrarea și persistența virusului în creier.

### Anatomie patologică

Așa cum arată și numele său, boala atinge atât substanța cenușie cât și cea albă, cu infiltrare perivasculară și infiltrate celulare difuze, cu distrugerii neuronale, demielinizare și reacție glială variabilă sau scleroză. Incluzii nucleare acidofile nu au fost niciodată evidențiate. Nu au fost găsite leziuni viscerale.

### Manifestări clinice

În marea majoritate a cazurilor, debutul este în primele două decade ale vieții, dar poate fi afectat și adultul tânăr. Boala este de două ori mai frecventă la băieți decât la fete. Incidența a scăzut rapid în țările în care se face vaccinarea antirujeolă în masă; incidența anuală în Anglia și Țara Galilor a scăzut de la 20 la 5. PESS rămâne frecventă în estul Europei, Egipt și Liban. Nu există factori predispozanți identificați, copiii imunodeprimați nu au un risc special, dar pot dezvolta o encefalită acută cu incluzii nucleare.

Debutul este extrem de variabil ca desfășurare, dar există, de obicei, o perioadă prelungită de modificări ale comportamentului, de deteriorare a intelectului, de scădere a interesului, toate interpretate ca nevroză. După câteva săptămâni sau luni apar deficitul motorii sau semne neurologice de focar care atrag atenția asupra substratului organic al leziunilor. Apar apoi mișcări involuntare periodice, cele mai comune fiind

miocloniile care constau în mișcări stereotipe de ridicare și coborâre a membrelor, frecvent asimetrice, cu o frecvență de 3–6 c/s. Uneori, miocloniile pot duce la cădere bruscă, mai ales la debut. Semnele vizuale pot fi pregnante, cu edem papilar, retinită, atrofie optică și cecitate corticală. Leziunile coroidoretiniene sunt prezente în peste 30% din cazuri. În alte cazuri debutul este relativ brusc, cu absența unui stadiu prodromal. Nu există febră sau alte semne de infecție sistemică.

Mai departe, evoluția bolii este marcată de deteriorare intelectuală, rigiditate, spasticitate și creșterea dependenței de celelalte persoane. 40% dintre bolnavi mor după un an, iar 40% supraviețuiesc până la 2 ani. Poate să apară o perioadă de oprire a evoluției bolii la unii pacienți, cu prelungirea supraviețuirii. Chiar și în aceste cazuri există dovada radiologică de progresie a leziunilor cerebrale; boala este întotdeauna letală.

### Investigații de laborator

Examenul LCR pune în evidență creșterea cantității de imunoglobuline și apariția benzilor oligoclonale de IgG, datorită sintezei intratecale de imunoglobuline. Pleiocitoza și proteinorahia nu sunt semnificative. Titrul anticorpilor antirujeoși în sânge și în LCR este de obicei crescut, dar uneori poate avea și valori normale. În cazul bolii manifeste, electroencefalograma arată descărcări periodice caracteristice, sincronizate cu miocloniile care pot persista și în absența acestora din urmă. CT arată prezența unor hipodensități în substanța albă și existența unei atrofii cerebrale.

### Tratament

Nu există încă un tratament eficient pentru PESS. Agentul antiviral inosiplex administrat în cantitate de 100 mg/kg/zi oral, în doze divizate, poate prelungi supraviețuirea la pacienții cu debutul bolii la o vârstă mai mare și cu evoluție mai lentă. Totuși, studii controlate corect nu s-au putut efectua. Interferonul introdus intraventricular s-a dovedit inductor al unei remisiuni parțiale.

## Leucoencefalopatia multifocală progresivă

Această afecțiune este determinată de o infecție oportunistă cu virusurile papova, cel mai frecvent fiind implicați virusurile JC sau SV-40. Un număr mare de adulți au anticorpi pentru aceste virusuri, care sunt ubiquitari. Rezervorul de virus SV-40 este maimuța și virusul se transmite prin vechile vaccinuri antipoliomielitice, fără a produce un efect patogen evident. Acest virus este potențial oncogen, dar nepatogen pentru oameni, cu excepția pacienților imunocompromiși.

Afecțiunile ce determină compromiterea sistemului imun sunt bolile limfo- și mieloproliferative, sarcoidoza, alte afecțiuni granulomatoase, SIDA și tratamentul cu imunosupresoare. În aceste condiții pot să apară leucoencefalopatia multifocală progresivă. Cei mai mulți pacienți au peste 50 de ani, dar apariția infecției HIV duce la afectarea frecventă a populației tinere, în special a sexului masculin.

### Anatomie patologică

Virusul invadează în special nucleii oligodendrogliei, determinând demielinizarea substanței albe a emisferelor cerebrale în focare multiple. Cerebelul și trunchiul cerebral sunt structuri mai puțin afectate, iar măduva spinării este neafectată. Examenul



microscopic demonstrează formarea de oligodendrocite gigante, cu incluzii eozinofile, iar intranuclear se pot pune în evidență particule virale. Antigenele virale JC pot fi identificate prin imunofluorescență sau imunohistochimie. Prin studiul ADN-ului viral s-au pus în evidență fragmente virale dezintegrate în oligodendrocite, astrocite, celule endoteliale și în organe extraneurale ca rinichiul, ficatul, splina, ganglionii limfatici.

### Tabloul clinic

Debutul este, de obicei, progresiv, cuprinzând semnele afectării emisferice cum sunt pareza membrelor, afazia, modificările de câmp vizual (hemianopsie omonimă). În evoluția afecțiunii apar modificări de personalitate, deteriorarea intelectului, dizartrie, afazie fluentă și ulterior tetrapareză. Crizele convulsive sunt rare. Nu există semne clinice de afectare sistemică. Oprirea temporară a evoluției sau remisiunea parțială sunt obișnuite, pe când evoluția progresivă duce la deces în 6–12 luni. Deși sunt înregistrate din ce în ce mai multe cazuri cronice, rata de supraviețuire este în mod excepțional până la 5 ani.

### Investigații de laborator

Examenul LCR este, de obicei, normal, iar ocazional se poate decela o ușoară pleiocitoză și proteinorahie. EEG poate decela prezența de unde lente bilaterale. CT poate arăta la început modificări minore sau uneori decelează leziuni întinse de hipodensitate care nu se încarcă cu substanță de contrast și sunt situate în substanța albă. RMN este mult mai utilă decât CT. Titrul anticorpilor din ser nu este util în diagnostic, dar răspunsul imun din LCR nu a fost complet evaluat. Diagnosticul poate fi confirmat numai prin biopsia cerebrală din substanța albă. Această metodă ajută la diferențierea leziunilor de cele din limfom și mai rar de o encefalită cu herpes simplex care atinge substanța albă.

### Tratament

Nici un tratament nu are o valoare dovedită, dar citozin-arabinozida poate duce la o remisiune parțială.

### Panencefalita rubeolică progresivă

Este o afecțiune foarte rară care apare ca urmare a unei rubeole congenitale sau după o rubeolă în prima copilărie. Această complicație apare la aproximativ 10 ani de la boala inițială și se caracterizează prin retard mental progresiv, însoțit de tulburări de comportament, convulsii, ataxie, spasticitate, atrofie optică sau degenerare maculară. Modificările anatomopatologice sunt ale unei encefalite cu infiltrat perivascular. LCR poate arăta o creștere a celularității sau a albuminei, o creștere a gammaglobulinelor și anticorpilor antirubeolici mai mult decât în ser, sugerând producția locală de anticorpi în sistemul nervos central. EEG poate arăta modificări similare cu cele văzute în panencefalita sclerozantă subacută. Mecanismul responsabil pentru apariția acestor modificări este necunoscut și de aceea nu există tratament specific.

### Sindromul Vogt-Koyanagi-Harada

Cauza acestui sindrom rar se consideră a fi o reacție autoimună inflamatorie ca răspuns la un virus neidentificat. Leziunile afectează țesuturile care au o origine embriologică

comună: uvea, leptomeningele, melanoblastele, pigmentii retinieni și pigmentii labirintului auditiv, originare din crestele neurale. Semnele dermatologice cuprind pete albicioase la nivelul genelor și sprâncenelor, pe pielea scalpului, alopecie și vitiligo. Manifestările neurologice includ: meningoencefalită, creșterea presiunii intracraniene, surditate senzorială, tinitus, nistagmus, ataxie, pareze oculare și deficite neurologice de focar. Semnele oculare sunt uveita cu dureri și fotofobie, inflamația globilor oculari, retinopatie și scăderea acuității vizuale. Aceste simptome tind să se autolimiteze în timp, dar pot determina sechele permanente oculare sau neurologice. Steroizii și imunosupresoarele au fost utilizate pentru a limita progresia unor simptome.

### Neuromiastenia epidemică

Existența acestei afecțiuni, uneori cunoscută ca encefalită mialgică benignă sau epidemică, este negată de unii autori, dar apare cu incidență crescută după o infecție virală. Simptomele principale sunt cefaleea, febra, durerile musculare, modificările psihice precum astenia, depresia și posibil reacții isterice. Pot să apară simptome respiratorii și limfadenopatii. Paralizii tranzitorii oculomotorii, paralizii periferice, modificări de reflexe și modificări de sensibilitate au fost înregistrate la unii pacienți considerați a avea această afecțiune. LCR este normal. Limfocite anormale au fost găsite în sângele periferic la unii pacienți, dar nu s-a izolat nici un agent etiologic infecțios specific, deși enterovirusurile coxsackie B au fost implicate în unele cazuri.

### Cauze virale ale bolilor psihice

Modificările cognitive sunt frecvente la pacienții cu encefalită. Gripa, mononucleoza infecțioasă și hepatita infecțioasă sunt uneori urmate de sechele psihice, în special reacții depresive. Psihoza după encefalita letargică a fost raportată ocazional.

### Alte posibile infecții virale în care sistemul nervos central este afectat

Encefalomielita acută diseminată este descrisă în capitolul 9. Sindromul Reye este descris mai sus. Meningita Mollaret este descrisă în subcapitolul 15.1.

### Bibliografie

- Aurelius, E., Johansson, B., Skoldberg, B., Staland, A., and Forsgren, M. (1991). *Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid.* În: *Lancet* 337, 189-92.
- Behan, P.O. and Behan, W.M.H. (1988). *Postviral fatigue syndrome.* În: *Critical Reviews in Neurobiology* 4, 157-78.
- Boos, J. and Esiri, M.M. (1986). *Viral encephalitis: pathology, diagnosis and management.* În: *Blackwell Scientific Publications*, Oxford.
- Brown, F. and Wilson, G. (ed.) (1984). *Topley and Wilson's principles of bacteriology, virology and immunity.* (7th edn). În: Vol. 4. *Edward Arnold*, London.
- Christie, A.B. (1980). *Infectious diseases: epidemiology and clinical practice.* (3rd edn). În: *Churchill Livingstone*, Edinburgh.
- Corey, L. and Spear, P.G. (1986). *Infections with herpes simplex and viruses.* În: *New England Journal of Medicine* 314, 686-91, 749-57.



- Griffiths, J.F. (1985). *SSPE and lymphocytes*. În: *New England Journal of Medicine* 313, 952-3.
- Ho, D.D., et al. (1985). *Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurological syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome*. În: *New England Journal of Medicine* 313, 1493-7.
- Jackson, A.C. and Johnson, R.T. (1989). *Aseptic meningitis and acute viral encephalitis*. În: *Handbook of clinical neurology*. Vol. 12 (56), Viral diseases. (eds. P.J. Vinken, G.W. Bruyn, H.L. Klawans, and R.R. McKendall), pp. 125-48, Elsevier, Amsterdam.
- Johnson, R.T. (1982). *Viral infections of the nervous system*. În: *Raven Press*, New York.
- Johnson, R.T., et al. (1985). *Japanese encephalitis: immunocytochemical studies of vital antigen and inflammatory cells in fatal cases*. În: *Annals of Neurology* 18, 567-73.
- Kennedy, P.G.E. (1990). *The role of molecular techniques in studying viral pathogenesis in the nervous system*. În: *Trends in Neuroscience* 13, 424-31.
- Kennedy, P.G.E. (1990). *The widening spectrum of infectious neurological disease*. În: *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 53, 629-32.
- Kennedy, P.G.E. and Johnson, R.T. (1987). *Infections of the nervous system*. Butterworths, London.
- Krupp, L.B., Lipton, R.B., Swerdlow, M.L., Leeds, N.E., and Llena, J. (1985). *Progressively multifocal leukoencephalopathy: clinical and radiological features*. În: *Annals of Neurology* 17, 344-9.
- Mims, C.A. and White, D.O. (1984). *Viral pathogenesis and immunology*. În: *Blackwell Scientific Publications*, Oxford.
- Pattison, E.M. (1965). *Uveomeningoencephalitic syndrome (Vogt-Koyanagi-Harada)*. În: *Archives of Neurology* 12, 197-205.
- Price, R.W. and Plum, F. (1978). *Poliomyelitis*. În: *Handbook of clinical neurology*. (eds. P.J. Vinken, G.W. Bruyn and H.L. Klawans). Vol. 34, pp. 93-132, North Holland, Amsterdam.
- Resnick, L., di Marzo-Veronese, F., and Schupbach, J. (1985). *Intrablood-brain barrier synthesis of HTLV-III-specific IgG in patients with neurologic symptoms associated with AIDS or AIDS-related complex*. În: *New England Journal of Medicine* 313, 1498-504.
- Scheld, W.M., Withley, R.J., and Durack, D.T. (ed.) (1991). *Infections of the central nervous system*. În: *Raven Press*, New-York.
- Towsend, J.J. et al. (1975). *Progressive rubella panencephalitis-late onset after congenital rubella*. În: *New England Journal of Medicine* 292, 990-3.
- Tyler, K.L. and Fields, B.N. (1988). *Pathogenesis of viral infections*. În: *Virology*, (ed. B. Fields et al.) (2nd edn). pp. 191-239. Raven Press, New-York.
- Withley, R.J., et al. (1986). *Vidarabine versus Acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis*. În: *New England Journal of Medicine* 314, 149.

### 15.3. Manifestări neurologice în infecția cu virusul imuno-deficienței umane tipul 1

R.K.H. PETTY ȘI P.G.E. KENNEDY

(Traducerea: Carolina Ionete-Gubavu, Adina Petrea)

Manifestările neurologice sunt frecvente în infecția cu HIV-1 (tabelul 15.9). Acest virus este membru al grupului lentivirus din familia retrovirusurilor. El are tropism pentru două tipuri de celule: linia macrofag-monocit (în sistemul nervos central omologul lor este microglia) și limfocitele T helper, manifestările neurologice rezultă din infecția combinată a celor 2 tipuri celulare.

Evoluția bolii poate fi divizată în 3 etape: infecția primară; perioada asimptomatică în care pot apărea unele modificări mediate imunologic; în final, stadiul în care modificările legate de infecția macrofagelor și imunosupresia sunt evidente. Manifestările neurologice vor fi discutate în evoluție și în funcție de patogenie.

#### Infecția primară

O afectare apare probabil la majoritatea indivizilor în momentul infecției primare. În cele mai multe cazuri aceasta este asemănătoare febrei "glandulare", dar într-o minoritate, aproximativ 10%, apar și fenomene neurologice.

#### Meningita

Cea mai frecventă manifestare este meningita aseptică. LCR arată o pleiocitoză cu limfocitoză, iar virusul poate fi izolat din lichid. Nu există nici un semn neurologic care să distingă acest tip de meningită de alte meningite virale, deși semne generale de acompaniament grupate ca febră "glandulară" pot face o oarecare diferențiere. Câțiva pacienți pot dezvolta în asociere mono- sau polineuropatie craniană, cea mai frecventă fiind atingerea perechii a VII-a, care trebuie să ridice suspiciunea de seroconversie HIV-1.

#### Encefalita

Un număr mic de pacienți dezvoltă semnele unei encefalite, de asemenea, clinic nediferențiată de alte encefalite virale, cu o limfocitoză medie în LCR (20-30 de limfocite/mm<sup>3</sup>) și un traseu EEG sugestiv pentru encefalită. Virusul poate fi izolat din LCR la unii pacienți și poate permite diagnosticul înainte de seroconversie, care poate fi întârziată cu 6 luni sau chiar mai mult după infecție. Recuperarea completă poate fi așteptată și de la meningită și de la encefalită în circa 2-3 săptămâni.

Aceste afecțiuni sunt indicii clare ale invaziei sistemului nervos central de către HIV-1. Nu este clar dacă invazia timpurie a sistemului nervos central apare la toți pacienții, doar o mică parte sunt simptomatici, sau dacă simptomele infecției primare diferă de la un pacient la altul. Afectarea timpurie a sistemului nervos central poate predispute la boala tardivă a sistemului nervos central și la o progresie foarte rapidă. Rolul azidotimidinei (AZT), agent antiretroviral, în acest stadiu este incert; nu există o evidență că utilizarea acestui agent afectează virusul sau titrul de anticorpi.

#### Manifestări rare

Manifestări rare asociate cu seroconversia au inclus cazuri izolate de aneiză cerebrală și rabdomioliză acută care au fost fatale, mielită transversă și amiotrofie neuralgică care s-au remis parțial, și neuropatie inflamatorie Guillain-Barré cu recuperare completă.

#### Manifestările neurologice ale infecției asimptomatice

După manifestările primare, pacienții intră în faza asimptomatică. Este clar că în acest stadiu al infecției se produc modificări imunologice cu scăderea numărului de limfocite CD<sub>4</sub> și



creșterea celor CD<sub>8</sub>, cu creșterea policlonală a imunoglobulinelor în ser și scăderea capacității de răspuns a limfocitelor T. Acestea se presupun a fi asociate cu modificările mediate imunologic, care sunt observate în acest stadiu al bolii. Ele includ purpura trombocitopenică, prezența de activitate anticoagulantă lupus-like și artropatie seronegativă, ca și alte manifestări neurologice.

## Meningita aseptică

O meningită cronică aseptică poate fi demonstrată la peste 40% dintre pacienți. Se descrie o pleiocitoză moderată în LCR, rar peste 100 de limfocite/mm<sup>3</sup>, cu o ușoară creștere a proteinelor și hipergammaglobulinemie. Glicorahia este normală. Benzile oligoclonale pot fi detectate în LCR și pot avea o specificitate anti HIV-1. Sudiile post-mortem, pe pacienții care au decedat în această perioadă, majoritatea narcomani, au arătat o meningită limfocitară, neasociată cu detectarea virusului HIV-1. Existența modificărilor lichidiene la o proporție foarte mare dintre pacienții asimptomatici trebuie reținută pentru a interpreta în dinamică diferitele probe LCR în diverse stadii ale infecției.

## Polimiozita

O miopatie inflamatorie necrozantă poate apărea și este clinic nediferențiable de polimiozită. Pacienții se prezintă cu o miopatie proximală dureroasă cu durată de câteva luni, cu creșterea nivelului seric de creatinkinază și o electromiogramă (EMG) cu modificări de tip miopatic. Biopsia musculară, esențială pentru diagnostic, arată fibre musculare necrozate cu infiltrat celular limfocitar CD<sub>8</sub> și macrofage care pot prezenta antigen HIV-1. Acumularea de nemalină este de obicei predominantă, iar infiltratul inflamator nu este obligatoriu. Aceste caracteristici ridică întrebarea dacă modificările trebuie privite ca o polimiozită sau ca o entitate distinctă specifică HIV-1. Patogeneza este obscură; HIV-1 nu a fost detectat în fibrele musculare. Tratamentul cu prednisolon în dozele utilizate pentru polimiozită poate produce răspuns clinic bun și nu există dovezi că ar produce un risc mai mare al infecțiilor oportuniste sau accelerarea declinului funcțiilor imunologice.

## Neuropatiile inflamatorii

Există o creștere a incidenței polineuropatiei demielinizante inflamatorii cronice la pacienții infectați cu HIV-1, dar nu este clar dacă același lucru este valabil și pentru polineuropatia demielinizantă inflamatorie acută (sindromul Guillain-Barré). Tabloul clinic al ambelor afecțiuni este identic cu cel al subiecților seronegativi. Studiile asupra vitezei de conducere nervoasă confirmă neuropatia demielinizantă, dar examenul LCR arată în plus o ușoară creștere a conținutului proteic și o pleiocitoză moderată, ceea ce se distinge de sindromul Guillain-Barré. Acest fapt poate reflecta o patogeneză diferită sau o caracteristică a meningitei limfocitare cronice subclinice despre care s-a menționat anterior. Biopsia de nerv arată demielinizare cu un infiltrat inflamator cu limfocite CD<sub>8</sub> și macrofage. Pacienții se pot vindeca spontan, dar tratamentul cu plasmafereză sau gammaglobuline a fost raportat ca fiind benefic.

## Declinul intelectual subclinic

Apariția unui declin intelectual subclinic rămâne nedescoperit și anomaliile din faza asimptomatică sunt discrete. Demența manifestă nu se dezvoltă în absența imunosupresiei.

Poate fi anticipată prezența unor modificări identificabile având în vedere invazia timpurie a sistemului nervos central de către virusul HIV-1. Există date neuropatologice (cele mai multe de la consumatorii de droguri) despre meningita cronică limfocitară cu infiltrat mononuclear perivascular, uneori insuficient de intens pentru a fi numit vasculită și în plus apare o paloare difuză a substanței albe cu proliferare astrocitară și microglială care se regăsesc și la pacienții fără semne neurologice. HIV-1 poate fi decelat într-un număr mai mic din aceste leziuni și s-a considerat că aceste modificări stau la baza leucodistrofiei și a mineralizării vasculare observată tardiv în encefalita HIV-1 (a se vedea mai jos). În plus, virusul poate fi izolat din LCR la pacienții asimptomatici, și aceasta reflectă replicarea continuă în creier. CT și RMN cerebrale pot demonstra atrofia cerebrală care poate apărea în proporție foarte mare la pacienții fără semne neurologice.

**Tabelul 15.9. Manifestări neurologice în infecția cu HIV-1**

În momentul seroconversiei
Meningită
Encefalită
Mono- și polineuropatii craniene
Rare:
Angeite
Rabdomioliză
Mielită transversă
Amiotrofii neuralgice
Polineuropatie inflamatorie acută
Perioada asimptomatică
Meningita aseptică
Polimiozită
Polineuropatie demielinizantă cronică inflamatorie
Neuropatie senzitivă axonală subclinică
Nedovedite:
Polineuropatie inflamatorie acută
Deficiențe intelectuale
Infecția HIV-1 simptomatică (SIDA)
Efecte directe ale HIV-1
Modificări motorii și cognitive asociate infecției HIV-1
Neuropatie periferică
Miopatie
Mielopatie
Infecții
Toxoplasmoză
Meningită criptococică
Infecție micobacteriană
Neurosifilis
Leucoencefalopatia multifocală progresivă
Herpes virusuri, în special virusul citomegalic
Tumori
Limfoame primare cerebrale
Sarcom Kaposi secundar
Limfoame sistemice secundare
Boli cerebrovasculare
Endocardită bacteriană
Endocardite nebacteriene

Totuși, nu există nici o corelație între modificările patologice și radiologice, pe de o parte, și deficitelne neuropsihologice înregistrate de anumiți autori în perioada asimptomatică pe de altă parte și s-a dovedit dificilă demonstrarea acestor modificări în progresie. Modificările au inclus tulburări în memoria verbală, în procesul de învățare, și chiar ale potențialelor evocate (cel mai adesea P 300). Alți autori n-au găsit nici o evidență a unui declin intelectual timpuriu și nici modificări ale funcțiilor neurologice la pacienții seropozitivi față de lotul de control. Aceste anomalii subclinice, decelate la o parte dintre pacienți, pot fi legate de o seroconversie foarte timpurie. Unele studii longitudinale au sugerat progresia acestor modificări în timp la pacienții asimptomatici, dar aceasta nu este universal acceptată.



## Neuropatia senzitivă

Există evidențe clare utilizând testarea pragului senzitiv pentru existența unei afectări neuropatice senzoriale subclinice în timpul fazei asimptomatice și aceasta a fost legată de pacienții cu un nivel relativ crescut de CD<sub>4</sub> și scăzut de limfocite CD<sub>8</sub>. Nu este clar dacă aceste modificări sunt începutul neuropatiei senzitivo-motorii ce apare la pacienții cu sindrom al imunodeficienței umane dobândite (SIDA) (a se vedea mai jos).

S-a sugerat că toți pacienții prezentând simptomele anterior amintite trebuie examinați pentru infecția cu HIV-1. Acest lucru trebuie să fie reținut de practicieni și să fie luate în calcul și vârsta pacientului, datele locale de epidemiologie HIV, riscul estimat și faptul că diagnosticul timpuriu al infecției permite un tratament profilactic cu azidotimidină pentru îmbunătățirea calității vieții, ca și pentru reducerea riscului de răspândire a infecției.

## Manifestări neurologice în SIDA

Semnele neurologice sunt frecvente când numărul de limfocite CD<sub>4</sub> din sângele periferic scade până la 500/mm<sup>3</sup>. Este important de recunoscut că majoritatea modificărilor neurologice apar la un nivel cunoscut de imunosupresie (judecând după nivelul de CD<sub>4</sub> din sângele periferic); toxoplasmoza cerebrală este neobișnuită, de exemplu, la un nivel de limfocite CD<sub>4</sub> mai mare de 150–200/mm<sup>3</sup>.

Aproximativ 80–90% dintre pacienții cu SIDA vor dezvolta simptome neurologice de diferite tipuri, 50% au deficite neurologice și peste 20% prezintă patologie neurologică legată de SIDA. Pot fi atinse toate nivelurile nevraxului; mecanismele patologice sunt diferite dar pot fi divizate, în mare, în infecții oportuniste, neoplasme și modificări considerate a fi date în mod direct de prezența HIV-1 în sistemul nervos central. Când examinăm un pacient cu SIDA este important să ne reamintim că în această boală nu se respectă regula lui Occam; diagnosticele și patologiele multiple sunt regulă. Mai mult, imunosupresia poate modifica tabloul afecțiunii. Este, de asemenea, important de recunoscut că delimitarea între disfuncțiile focale și difuze nu este utilă întotdeauna în SIDA; de exemplu, toxoplasmoza poate da o leziune difuză encefalopatică necrozantă fără leziuni focalizate, iar encefalita HIV-1 poate fi asociată cu prezența unor leziuni focale. În final, în tratamentul acestor pacienți este important să se identifice patologia locală a afecțiunii; incidența toxoplasmozei și a criptococzei variază larg în S.U.A. și Europa, iar rezultatele studiilor nu sunt obligatoriu de aplicat în practica proprie.

### Boli determinate direct de infecția cu HIV-1

#### Complexul cognitiv-motor asociat infecției HIV-1

Deficitul intelectual în diverse grade este frecvent întâlnit în infecția HIV-1. Acesta este legat, la majoritatea pacienților, de factori precum afecțiuni sistemice intercurrente, infecții, medicamente, depresie și malnutriție, dar rămân unele deficite în care există o progresie a deteriorării asociată cu simptome neurologice în care nu se poate găsi o cauză. Modelul deficitului intelectual este de obicei "subcortical" (a se vedea mai jos) și este

etichetat cu denumiri ca "boala organică a creierului legată de SIDA", "demență asociată HIV-1" sau "complexul demențial SIDA"; este important de recunoscut că acesta este un sindrom clinic, posibil cu o varietate de mecanisme patopsihologice asociate cu un număr mare de modificări patologice. Termenul de complex cognitiv-motor asociat infecției cu HIV-1 (HCMC) va fi utilizat aici fără a fi legat de o anumită patogeneză și este cel mai utilizat termen pentru acest sindrom clinic. Incidența HCMC nu este stabilită. Studii încrucișate, care au folosit diferite criterii de selecție, sugerează prezența la peste 70% dintre bolnavi, dar date mai recente sugerează o incidență de 10% sau chiar mai mică la pacienții cu SIDA.

### Anatomie patologică și patogeneză

Modificări nespecifice, precum atrofia și glioză difuză au fost găsite la marea majoritate a celor cu progresie spre SIDA. O leucoencefalopatie caracterizată prin paloare difuză cu distrugerea mielinei și fagocitoză și o astrocitoză reactivă mai marcate în centrul semioval sunt observate în peste 40% din cazuri. În unele cazuri aceste schimbări sunt multifocale, sugerând o componentă vasculitică. Celule multinucleate gigante au fost observate în asociere cu aceste procese.

"Encefalita" HIV-1, regăsită la peste 40% dintre cazuri, este caracterizată prin celule gigante multinucleate cu infiltrate multifocale perivascularare cu macrofage și noduli microgliali formați din numeroase microglia și macrofage conținând virus HIV-1. Acestea sunt cel mai frecvent observate în substanța albă, trunchiul cerebral și ganglionii bazali. În plus, pacienții prezintă o reducere a numărului de neuroni din cortexul frontal, nu neapărat în asociere cu una din modificările anterioare. Rata distrugerii neuronale în creier este încă studiată, dar aceastră pierdere nu a fost găsită la pacienții seropozitivi asimptomatici.

În final este important, când descriem sindromul cognitiv motor (HCMC), să recunoaștem că aceste modificări sunt suprapuse peste altele la toți pacienții autopsiați, incluzând encefalita cu citomegalovirus (25–69%), toxoplasmoza (20–60%), tumori inclusiv limfoamele cerebrale primare și limfoamele nonhodgkiniene (5% sau mai mult) și infarcte (peste 20%), una sau mai multe afecțiuni complicând diagnosticul la majoritatea pacienților.

Este, de asemenea, recunoscut că în timp ce poate exista o relație de suprapunere între sindromul cognitiv-motor, encefalita cu celule gigante HIV-1 specifică, și modificările din substanța albă, toate trei pot apărea și independent și nici una din aceste leziuni să nu fie sigur corelată cu starea clinică a pacientului; unii pacienți cu demență gravă au leziuni minime în sistemul nervos central decelate la autopsie și alții cu modificări anatomo-patologice severe nu au prezentat semnele demenței în timpul vieții. Aceste diferențe au dus la speculații despre mecanisme patogenice decelate în aceste leziuni; cea mai răspândită ipoteză este cea a infecției liniei monocitare care prin mișcarea lor prin creier duc la infectarea macrofagelor din sistemul nervos central și a celulelor gliale.

În stadiile inițiale ale bolii, rata replicării este lentă și există modificări patologice minime sau chiar absente în sistemul nervos central. Pe măsură ce imunosupresia progresează, două procese apar: primul, o infectivitate în creștere a celulelor microgliale din sistemul nervos central, și al doilea, legat de procese infecțioase ce apar în sistemul nervos central secundar imunosupresiei și care determină intrarea suplimentară de monocite infectate și macrofage în sistemul nervos central, ceea ce crește încărcarea cu virusuri la acest nivel. Acestea ca și prezența de monocite și macrofage



activate duc la manifestările clinice și neuropatologice prin mecanisme variate. Acestea includ acțiunea proteinelor virale ca atare, în special gp 120 care a fost evidențiată *in vitro* ca fiind toxică pentru culturile neuronale, producând liză neuronală. Proteinele virale pot, de asemenea, acționa ca falși neurotransmițători (gp 120 are similitudini cu polipeptidul intestinal vasoactiv VIP). Limfokinele, precum factorul de necroză tumorală  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), pot produce demielinizare iar alți produși de activare macrofagică, precum acidul quinolinic, pot fi toxici pentru mielina din sistemul nervos central și, în plus, acționează ca excitotoxine. Proteinele virale au fost identificate, deși nu foarte exact, în celulele endoteliului vascular și infectarea lor poate duce la ruperea barierei hematoencefalice, ceea ce produce disfuncții neuronale. Este evident că infecția paralelă a sistemului nervos central cu alți agenți, ca citomegalovirusurile, poate crește rata de replicare a HIV-1 și astfel crește efectul distructiv prin mecanismele menționate anterior. Până acum nu există date convingătoare *in vivo* a infecției directe a celulelor gliale sau neuronilor cu virus HIV-1.

### Tabloul clinic

Simptomele inițiale sunt nespecifice și includ lentoarea gândirii, neadaptarea la condițiile sociale și lipsa de interes general. Acestea sunt lent progresive de-a lungul mai multor luni și studii neuropsihologice indică un model primar subcortical al deficitelor: bradifrenie, lipsa concentrării, deficite de atenție, scăderea coordonării vizuo-motorii și deficite de memorie. Simptomele disfuncției corticale cum sunt agnozia, afazia și apraxia sunt neobișnuite. Mai târziu, apar semne neurologice precum leziuni oculomotorii, spasticitate, ataxie și mișcări involuntare. Pacienții în stadiu terminal prezintă mutism, stare vegetativă, parapareză și incontinență. Boala, de obicei, evoluează spre demență severă în câteva luni. Nu există studii clare privind legătura dintre demență și vreunul dintre semnele de deficit intelectual din faza asimptomatică a infecției discutate anterior. Nu există teste diagnostice, pentru că imagistica, examenul LCR și EEG arată doar modificări nespecifice și diagnosticul este de excludere a unor intoxicații medicamentoase, a unor deficiențe metabolice, a unor otrăviri, infecții, tumori sau boli depresive. HCMC apare în cortexul unei imunosupresii severe și diagnosticul ar trebui pus cu atenție mare în stadiile inițiale ale afecțiunii unde pot exista și alte posibilități de diagnostic alternativ.

Nu există terapii eficiente dovedite pentru HCMC la adult, observându-se doar o ameliorare temporară și modestă a parametrilor neuropsihologici după tratamentul cu azidotimidină sau alte medicamente antiretrovirale. Aceste tratamente pot determina îmbunătățirea stării generale mai mult decât efecte asupra mecanismului principal al afecțiunii. Un studiu simplu retrospectiv din Olanda a sugerat o scădere a incidenței HCMC după introducerea azidotimidinei și unele studii longitudinale susțin utilizarea ei în HCMC. Penetrarea azidotimidinei în creier și LCR este mică, iar doza optimă nu este încă stabilită și poate fi mult mai mare decât cea utilizată curent în tratamentul SIDA. În cazul copiilor există un răspuns mai evident la tratament, dar nu există o explicație clară a acestui fapt.

### Mielopatia HIV-1

Există trei tipuri distincte de mielopatie descrise în infecția HIV-1. Primul este mielopatia vacuolară la care modificările neuropatologice sunt similare cu cele din degenerescența subacută a măduvei combinată cu vacuolizarea cordoanelor laterale și posterioare. Tabloul clinic cuprinde o parapareză spastică-ataxică

subacută, cu evoluție progresivă, frecvent cu nivel de sensibilitate, iar diagnosticul se bazează pe excluderea unor procese compresive sau a unui proces de meningită cronică. A fost descrisă o rație anormală de metilare a LCR, așa cum se observă în avitaminoza B<sub>12</sub>, deși nu există evidența unei avitaminoze B<sub>12</sub> și cauzele rămân încă neelucidate. Aceste modificări nu sunt asociate cu encefalopatia HIV-1 sau cu leucoencefalopatia și apar ca o boală distinctă. Este interesant de reținut că modificări similare au fost descrise rar la pacienții neinfecțati cu HIV, dar care au fost imunosupresați prin alte mecanisme.

Al doilea tip constă în degenerescență la nivelul tractului gracilis care are ca rezultat apariția mersului ataxic prin dezaferentare; poate să apară după necroza ganglionilor spinali și a rădăcinilor posterioare și a fost găsită la anumite persoane infectate cu citomegalovirus.

În al treilea tip, modificările caracteristice infecției cu HIV-1, caracterizate prin celulele gigante multinucleare găsite în creier, se pot extinde și la nivelul măduvei spinării. Acestea apar mai frecvent la copil decât la adult. Caracteristicile clinice sunt, de asemenea, nespecifice și diagnosticul este unul de excludere.

### Afectarea nervilor periferici

A treia entitate clinică majoră legată direct de infecția cu HIV-1 este o neuropatie senzitivo-motorie axonală difuză. Aceasta se poate dezvolta în faza asimptomatică, dar cu cât imunosupresia devine mai severă, neuropatia apare mai frecvent, afectând peste 50% dintre pacienți după semnele clinice și peste 90% dintre pacienți după criterii neurofiziologice. Cauza acestei neuropatii nu este clară; studiile anatomopatologice arată o axonopatie distală cu infiltrate cu macrofage proximal, în nervii periferici. În acest stadiu al bolii, pacienții au pierdut considerabil în greutate, sunt pe o terapie cu multiple medicamente și pot fi infectați cu numeroase alte microorganisme, toate acestea putând fi factori patogenici. Simptomele sunt reprezentate de disesteziile distale lent progresive însoțite de deficit motor și areflexie. Simptomele senzitive pot conduce la invalidări, deși este neobișnuit pentru pacienți să devină incapabili să meargă datorită pierderii sensibilității. Simptomele vegetative pot apărea, probabil datorită afectării fibrelor subțiri, evidente la peste 50% dintre pacienți. Tratamentul este dificil și implică tratarea tuturor cauzelor potențial reversibile menționate anterior. Sunt descrise cazuri de evoluție favorabilă o dată cu introducerea agenților antiretrovirali ca azidotimidina, dar tratamentul este direcționat către ameliorarea simptomelor cu droguri ca fenitoinul, carbamazepina sau alte tehnici cum ar fi stimularea nervoasă transcutanată.

### Miopatia HIV-1

O astenie musculară difuză este aproape întotdeauna decelată în cazurile avansate de SIDA. La majoritatea pacienților aceasta apare datorită cașexiei asociate cu neoplazia și infecțiile multiple, dar există și evidențele unor leziuni mici date de HIV-1. Aceasta trebuie deosebită de miopatia produsă de AZT descrisă mai jos și de miopatia inflamatorie ce apare în perioada asimptomatică. Pacienții se prezintă cu mialgii proximale, slăbiciune, niveluri serice crescute ale creatinkinazei. EMG poate arăta modificări de tip miopatie și biopsia relevă degenerarea miofibrilelor, incluzii citoplasmice, depozite de nemalină și scăderea numărului de miofibrile. Etiologia acestei miopatii și relația ei precisă cu alte miopatii descrise în infecția cu HIV-1 rămâne necunoscută. Din punct de vedere practic, o miopatie va trebui suspectată la orice pacient cu slăbiciune musculară sau la care este pus diagnosticul de boală consumptivă sau sindrom



consumptiv HIV-1. Dacă pacientul primește AZT, medicamentul trebuie oprit, iar dacă pe biopsie se observă modificări inflamatorii, o terapie steroidică va trebui inițiată.

## Boli infecțioase în SIDA

### Toxoplasmoza

Toxoplasmoza, datorată reactivării unei infecții latente, este cea mai obișnuită infecție oportunistă a sistemului nervos central la pacienții cu SIDA, în Marea Britanie apărând la 10–15%, în Franța și sudul Statelor Unite procentul fiind mai mare. Ea se dezvoltă de obicei când limfocitele CD<sub>4</sub> scad sub 150/mm<sup>3</sup> sau mai mult. Tabloul simptomatic este, de obicei, dominat de semnele date de un proces expansiv cu evoluție lentă și cuprinde cel mai frecvent hemipareza și ataxia însoțite de febră, cefalee și convulsii. Cazurile fulminante pot prezenta o encefalopatie difuză, fără semne de focar. Diagnosticul se bazează pe asocierea dintre aspectul clinic și neuroimagică, care arată leziuni unice sau multiple iodofile, în formă de inele pe CT, mai ales la utilizarea unei doze duble de contrast, sau prin utilizarea RMN când este disponibil; acesta decelează leziunile multiple într-o proporție mai mare de pacienți. Tratamentul este dificil. La pacienții cu istoric convingător și leziuni multiple, se obișnuiește să se trateze toxoplasmoza și să se aștepte un răspuns clinic care ar trebui să apară din prima săptămână, în speranța evitării unei biopsii cerebrale. Dacă există un edem cerebral sever, se poate administra dexametazonă în doze divizate, de 12–16 mg/zi, dar care poate conduce la o progresie a unor abcese cerebrale date de alte microorganisme. La cei cu un istoric atipic sau cu o singură leziune la CT, unii clinicieni preferă un tratament de probă pentru toxoplasmoză și efectuează biopsie cerebrală doar la pacienții care nu răspund la terapie, în timp ce alții fac biopsie de la început. În această situație, studiile post-mortem și biopsia cerebrală indică un grad ridicat de eroare; leucoencefalopatia multifocală progresivă și limfoamele sunt cele mai frecvente leziuni descoperite. Nu există metode alternative de diagnostic pentru confirmarea toxoplasmozei; serologia din sânge și LCR nu este de mare ajutor, existând o mare posibilitate de reacții fals pozitive, dar și fals negative, în timp ce utilizarea reacției în lanț a polimerazei (PCR) pentru identificarea ADN-ului toxoplasmei în sânge sau LCR are o valoare nedovedită. Mai mult, datorită edemului cerebral, puncția lombară este contraindicată la majoritatea pacienților.

Terapia de primă intenție este o combinație între pirimetamină (50–100 mg/zi) și sulfadiazină (4 g/zi) cu acid folic (20 mg/zi). Cu acest tratament rata de răspuns este de peste 80%. Ulterior va trebui făcută o profilaxie îndelungată cu pirimetamină 25 mg/zi și sulfadiazină 2 g/zi, deoarece studiile arată la toți pacienții tratați o evoluție a leziunilor microscopice de encefalită, iar fără o profilaxie secundară, recăderile sunt frecvente. Reacțiile adverse sunt frecvente. O terapie alternativă este clindamicina (2–4 g/zi) în asociere cu pirimetamina și alte noi macrolide precum claritromicina, azitromicina sau atovaquona. În unele regiuni, toxoplasmoza este acum atât de frecventă, încât profilaxia primară se impune (ca și pentru pneumonia cu *Pneumocystis carinii*) pentru pacienții care sunt seropozitivi pentru toxoplasmoză într-un stadiu timpuriu al bolii. Clindamicina singură apare a fi prea toxică și pirimetamina, cu sau fără dapsonă, este încă în evaluare. Există studii preliminare care arată că profilaxia pentru toxoplasmoză poate fi coeefect la utilizarea cotrimoxazolului pentru profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis carinii*.

### Meningita cu criptococ

*Cryptococcus neoformans* poate produce fie o meningită cronică fie, mai puțin frecvent, hidrocefalie sau criptococoma. Prevalența variază în întreaga lume; în Marea Britanie circa 5–10% dintre pacienți vor dezvolta o meningită criptococică. Simptomele pot fi tipice pentru o meningită cronică, cu febră, cefalee și redoarea cefei, dar pacienții se pot prezenta doar cu stare generală proastă, afectare de nervi cranieni sau convulsii. Hidrocefalia poate conduce la tulburări de echilibru. Diagnosticul se pune pe examenul LCR după ce examenul CT exclude hidrocefalia. LCR poate fi acellular, iar proteinorahia și glicorahia pot fi, de asemenea, normale. Diagnosticul pozitiv se pune pe prezența microorganismelor în LCR sau pe detectarea antigenelor criptococice în sânge și/sau în LCR. Reacția în lanț a polimerazei este în curs de evaluare ca o metodă rapidă și precoce de diagnostic. Tratamentul este dificil, deoarece nici un agent nu și-a dovedit valoarea și 75% dintre pacienți supraviețuiesc doar 3 luni de la diagnosticare. Terapia standard la pacienții fără SIDA este o combinație de amfotericină B (0,25–1,5 mg/kg/zi) cu flucitozină (100–200 mg/kg/zi). Totuși, amândouă sunt toxice, iar fluconazolul (200 mg/zi) a fost adjudecat ca terapie alternativă. Cu toate acestea, numai 40–50% dintre pacienți au un răspuns clinic, dar tratamentele alternative cu itraconazol nu și-au dovedit eficacitatea. O rată mare de recăderi există la cei cu răspuns moderat și, de aceea, un tratament pe termen lung este necesar; și aici fluconazolul (200 mg/zi oral) s-a arătat a fi superior față de administrarea săptămânală intravenoasă de amfotericină B (1mg/kg/săpt.).

### Alte infecții bacteriene

Alte infecții bacteriene ale sistemului nervos central sunt mai puțin frecvente. Micobacteriozele date de bacilul tuberculozei sau alte mycobacterii atipice (în special *Mycobacterium avium intracellulare*) sunt o problemă majoră în Africa Centrală, unde 60% din populație a fost expusă la tuberculoză. Boala este similară cu cea de la pacienții neimunosupresați, dar cu o incidență a tuberculozei extrapulmonare mult mai mare și o evoluție mult mai rapidă. Diagnosticul de meningită tuberculoasă poate fi dificil, deoarece sunt prezente doar câteva microorganisme (LCR este normal la 10% dintre pacienți) și tratamentul se face după scheme terapeutice. Recăderile după tratament sunt obișnuite. Cu toate acestea, mortalitatea este de aproximativ 20%, putând fi mai mare la cei cu un nivel al limfocitelor CD<sub>4</sub> în sânge mai mic de 200/mm<sup>3</sup>. Aceste infecții pot fi o mare problemă în viitor; există o creștere cu 16 % a cazurilor de tuberculoză în S.U.A. din 1985, cu o creștere a rezistenței bacilului la medicamente. Infecțiile cu mycobacterii atipice afectează peste 50% dintre pacienții decedați cu HIV-1. Meningita sau afectări intracerebrale pot apărea frecvent dar ele sunt mascate de semnele clinice sistemice. Diagnosticul pozitiv se pune pe biopsie și cultură și opțiunile terapeutice sunt foarte limitate.

### Sifilisul

Incidența neurosifilisului este în creștere în Statele Unite unde se găsește la circa 1,5% din pacienți. Evoluția către stadiul terțiar poate fi neobișnuit de rapidă, iar ocazional serologia treponemică poate deveni negativă, mai ales în cazurile severe de imunosupresie. Manifestările clinice cum sunt demența și



meningita nu pot permite o distincție clară față de alte leziuni și este important să se suspecteze și această afecțiune tratabilă. Diagnosticul se bazează pe demonstrarea serologiei pozitive pentru treponema în LCR. Este important de amintit că stimularea policlonală a celulelor B cu infecția cu HIV-1 conduce la o rată mare de teste reaginice fals pozitive (ca de exemplu testul VDRL). Penicilina rămâne în prima linie de tratament, iar terapiile agresive pot fi folosite la pacienții cu HIV-1: penicilina G 2–4 milioane unități, la patru ore, timp de 10–14 zile.

### Leucoencefalopatia multifocală progresivă

Leucoencefalopatia multifocală progresivă este o afecțiune demielinizantă rapid progresivă dată de infecția oligodendrocitelor cu un papovavirus (virusul JC) și apare la 2–5% dintre pacienți cu SIDA, fiind definitorie pentru SIDA la 50% dintre pacienți. Acest agent este ubicuitar, majoritatea populației prezentând markerii infecției la adult. Sediul de latență este necunoscut, dar imunosupresia este asociată cu o infecție care este posibil să se producă în celulele B. Apoi apare infecția oligodendrocitelor, deși este neclar cum pătrunde agentul în sistemul nervos central. Virusul poate fi recunoscut în nucleii oligodendrocitelor și infecția conduce la liză celulară, demielinizare și astrocitoză reactivă. Manifestările clinice reflectă acest proces cu hemi- sau parapareză, ataxie, hemianopsie și, în final, demență. Diagnosticul este posibil numai prin biopsie cerebrală, deși un examen RMN ar putea ridica suspiciunea, relevând ariile de demielinizare din substanța albă ce arată semnal anormal în T<sub>2</sub>. Reacția în lanț a polimerazei a demonstrat prezența virusului în creier, dar mai puțin frecvent în LCR. Leucoencefalopatia multifocală progresivă apare de obicei în cazuri de imunosupresie severă, dar sunt citate și cazuri în care există peste 500 limfocite CD<sub>4</sub> / mm<sup>3</sup>. În aceste cazuri este cunoscut că, în contrast cu boala la pacienții neinfecțiați cu HIV-1, oprirea sau regresia acestui proces poate apărea, cu supraviețuire de peste un an. Această evoluție benignă este asociată cu o reacție inflamatorie perivasculară. Nu există un tratament dovedit, dar se menționează, rar, doar un răspuns simptomatic la azidotimidină și citarabină, ambele administrate intravenos sau intratecal. Prognosticul este rezervat, cu doar 15% supraviețuire la un an. Există cazuri care evoluează cu recăderi și remisiuni, ca și în scleroza multiplă, în care RMN și examenul LCR arată leziuni similare. Nu este clar dacă aceasta reprezintă o leucoencefalopatie multifocală progresivă, este o coincidență a două afecțiuni obișnuite, o boală nouă sau este o altă manifestare a stării de imunosupresie din HIV-1 care determină o incidență mai mare a sclerozei multiple adevărate.

### Alte infecții virale

Alte infecții virale intercurrente includ infecțiile cu virusuri din grupul herpes. Virusul varicelozosterian poate produce leziuni cutanate ce se pot extinde pe mai multe dermatoame. Tratamentul cu acyclovir este recomandat pentru a evita o diseminare eventuală a infecției. Virusurile herpetic 1 și 2 pot determina meningite sau encefalite, dar acestea sunt neobișnuite la pacienții infectați cu HIV-1.

Virusul citomegalic este un agent patogen important în SIDA. Reactivarea diseminată cu virusuri detectabile în sânge, urină și LCR este frecventă în stadiile avansate ale bolii și poate conduce la patologia multor organe. Cele mai frecvent infectate sunt retina și plămânii. Scăderea acuității vizuale mono- sau binoculare se produce și este subacută. Orice zonă a retinei poate fi

afectată, dar, la debut, polul posterior este de obicei atins. Examenul fundului de ochi arată o retinită granulară, edematoasă și hemoragică, lăsând ulterior o retină avasculară necrotică cu atrofie optică. În contrast cu retinita din *Toxoplasma* și *Candida*, aici nu există leziuni de vitrită sau uveită. Netratată, aceasta duce rapid la o pierdere permanentă a vederii. Tratamentul cu gancyclovir (5mg/kg de două ori pe zi timp de 21 de zile) produce o oprire a retinopatiei în 80% din cazuri. Gancyclovirul este toxic (mai ales în combinație cu azidotimidina) și foscarnetul ( $\leq 200$  mg/kg/zi depinzând de funcția renală, timp de 21 de zile) poate oferi o alternativă terapeutică, deși eficacitatea nu este încă stabilită ca la gancyclovir, existând un răspuns mai lent la tratament, iar recăderile fiind mai frecvente. Terapia de întreținere este esențială cu scopul de a evita recurența leziunilor oculare.

Citomegalovirusul este, de asemenea, implicat în patogeniza unei radiculopatii lombosacrate rapid progresive și necrozante, ce apare frecvent în contextul unei imunosupresii severe cu HIV-1. Pacienții prezintă frecvent dovada unei infecții active cu citomegalovirus în alte organe și prezintă evoluție în câteva zile către un sindrom de coadă de cal cu dureri sacrate, hipo și disestezii ascendente, scădere de forță musculară și retenție urinară. Membrile superioare rămân de obicei neafectate, deși se citează cazuri cu afectarea lor, în cazurile netratate. LCR arată o pleiocitoză cu polimorfonucleare, de obicei peste 1000/mm<sup>3</sup>. Proteinorahia este crescută iar glicorahia este scăzută. Citomegalovirusul poate fi cultivat din LCR. Studiile EMG arată o denervare acută, iar examenul post-mortem arată prezența citomegalovirusului în rădăcinile anterioare și posterioare. Măduva spinării poate fi afectată cu apariția unui sindrom spinal cu nivel de sensibilitate. Tratamentul precoce și agresiv cu gancyclovir este esențial pentru recuperarea funcției medulare.

Rolul citomegalovirusului în alte neuropatii asociate cu infecția cu HIV-1 este puțin cert; cazuri de mononevrită multiplex, o rară manifestare a infecției cu HIV-1 au fost recunoscute, prezentând necroză endoneurală și incluzii cu citomegalovirus în nervii periferici, cu răspuns simptomatic la gancyclovir. Este important de recunoscut că unele dintre aceste cazuri, prezentate ca mononevrite multiplex, mimează o neuropatie multiplex. Alți autori au raportat o neuropatie disestezică periferică ce se dezvoltă în timp de câteva luni, în asociere cu o infecție activă cu citomegalovirus și au sugerat că aceasta se datorează infecției citomegalice la nivelul ganglionilor rădăcinilor dorsale.

Virusul Epstein-Barr a fost implicat în etiologia limfomului primitiv cerebral din SIDA; celulele tumorale au prezentat ARN viral asociat cu virusul Epstein-Barr care ar induce transformarea limfocitară, la fel ca un virus Epstein-Barr latent a cărui membrană proteică a fost, de asemenea, implicată în geneza limfoamelor. Există dovezi ale unei rate mai mari de dezvoltare a limfoamelor Burkitt la copiii din Africa Centrală infectați cu HIV-1.

### Tumorile sistemului nervos central în SIDA

Limfoamele primitive ale sistemului nervos central, care trebuie diferențiate de limfoamele sistemice imunoblastice și de limfomul Burkitt, se dezvoltă în cazul unei imunodepresii severe și sunt acum observate în 2% din cazurile din Statele Unite, unde este dovedit că sunt mai obișnuite decât gliomele în populația generală. În plus, limfoamele sistemice și, mai puțin, sarcomul Kaposi pot metastaza în sistemul nervos central. Precizia diagnosticului este în creștere; în trecut multe cazuri au fost diagnosticate numai prin examinare post-mortem. Pacienții prezintă semne clinice nespecifice ca cefalee, dificultăți cognitive,



convulsii și, mai rar, semne neurologice de focar. CT și RMN arată modificări la majoritatea acestor pacienți, dar pot fi și normale sau cu leziuni infiltrative difuze tumorale ce sunt nespecifice. Biopsia este, de obicei, efectuată ca să se poată exclude alte leziuni infecțioase tratabile. Prognosticul este grav; majoritatea pacienților mor în 2 luni de la diagnostic, ori prin celelalte afecțiuni coexistente, ori prin efectele directe ale tumorii. Există comunicări asupra unui răspuns în cazul combinației unei radioterapii cu o chimioterapie agresivă, dar starea clinică a pacientului trebuie luată în considerare când se ia decizia de instituire a acestui tratament.

### Bolile cerebrovasculare

Incidența afecțiunilor cerebrovasculare în cursul infecției cu HIV-1 nu este clară. Studiile anatomopatologice raportează că peste 20% dintre pacienți au prezentat infarcte sau hematoame; studiile clinice sugerează o frecvență mai scăzută. Aceste diferențe se datorează criteriilor de selectare și variațiilor în tehnica de examinare. Cea mai frecventă situație este embolia cu punct de plecare endocarditic în cazul consumatorilor de droguri și endocardita marantică la alți pacienți, sau sângerări intratumorale și hemoragii la hemofilici. Rămâne totuși un grup de pacienți cu ischemii cerebrale fără o etiologie clară și s-a sugerat că aceste modificări ar apărea datorită unor tulburări de coagulare ce ar avea loc în infecția cu HIV-1, incluzând purpura trombotică trombocitopenică sau prezența anticoagulantului lupic. Cauze rare includ aneizmiile cerebrale care poate urma unui zoster trigeminal și complicațiile endarteritice din sifilis și meningitele cronice.

### Toxicitatea medicamentoasă în SIDA

Medicamentele folosite specific în boala dată de HIV-1 pot ele însele conduce la probleme neurologice. Azidotimidina poate determina apariția unei miopatii caracterizate prin mialgii și deficite motorii proximale, cu creșterea nivelului seric de creatinkinază. Biopsia relevă un număr de modificări, incluzând pierderea miofilamentelor, microvacuolizări și acumulări mitocondriale la periferia fibrelor. Ultimele modificări pot fi legate de inhibiția polimerazei  $\gamma$  ADN mitocondriale, care pot conduce apoi la scăderea sintezei de proteine mitocondriale, scăderea funcțiilor mitocondriale și proliferare mitocondrială în încercarea de a restaura metabolismul energetic celular. Miopatia apare legată de doza totală de azidotimidină utilizată și se asociază frecvent cu toxicitate hematologică. Aceste complicații răspund la oprirea administrării medicamentului, deși cu o întârziere de aproximativ 1-2 luni. Unii pacienți răspund la administrarea de steroizi, iar unii autori contestă existența unei miopatii azidotimidinice distincte, deși leziunile morfologice descrise anterior și răspunsul la oprirea medicației par a defini acest sindrom.

Medicamente antiretrovirale noi incluzând dideoxyinozina (ddI) și dideoxycytosina (ddC) sunt utilizate din ce în ce mai frecvent și ambele pot produce o neuropatie senzitivă axonală distală, dureroasă și reversibilă, la doze de peste 0,18 mg/kg/zi pentru ddC și de peste 12,5 mg/kg/zi pentru ddI.

Alte medicamente utilizate în infecția HIV-1 pot fi toxice. Neuropatia motorie este asociată cu utilizarea de dapsonă iar crizele convulsive sunt asociate cu ciprofloxacina și foscarnetul.

### Manifestări neurologice în infecția cu HIV-1 la copil

Global se estimează a fi 500 000 de copii infectați cu HIV-1. Majoritatea sunt expuși la infecție *in utero* și circa 40% din feteșii expuși devin infectați. Diagnosticul serologic nu este posibil în copilăria precoce datorită prezenței anticorpilor materni care pot persista peste 10 luni și uneori, în cazuri rare, peste 18 luni. Tehnici alternative de diagnostic sunt în studiu, incluzând și reacția în lanț a polimerazei. Caracterul afectării neurologice diferă față de adult, la care infecțiile oportuniste cum sunt toxoplasmoza, criptococoza și leucoencefalopatia multifocală progresivă, sunt mult mai frecvente ca la copil, dar la copil există un risc mult mai mare de infecții bacteriene și tulburări de dezvoltare psihomotorie ce apar la peste 90% dintre cei infectați *in utero*. Acestea se manifestă sub forma unei întârzieri în dezvoltarea psihomotorie, pierderea unor etape în această dezvoltare, microcefalie, semne piramidale și crize convulsive. Studiile imagistice arată atrofie cerebrală asociată cu leucoencefalopatie calcifiantă și calcificări în ganglionii bazali. Această encefalopatie pare să răspundă la azidotimidină, cu recuperarea deficitelor motorii, dar ca și la adult boala evoluează progresiv, însă mai lent. Există diferențe anatomopatologice, cu mineralizare vasculară și perivasculară, proliferare intimală și noduli cu microglie și celule gigante multinucleare ce apar în peste 75% din creiere. O mielopatie vacuolară este rară, dar extinderea encefalitei spre măduvă este mai frecventă ca la adult. O altă diferență este prezența mai puțin obișnuită a neuropatiei periferice, cel puțin din punct de vedere clinic.

Caracteristicile bolii observate la hemofilici, majoritatea lor fiind prezenți în populația pediatrică, apar a fi dependente de vârsta la care copii au fost infectați; cei infectați după vârsta de 5 - 10 ani au o evoluție asemănătoare cu cea a adulților.

### Bibliografie

- Berenguer, J., et al. (1992). *Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus*. În: *New England Journal of Medicine*, 326, 668-72.
- Connolly, S., et al. (1994). *Long latency event related potentials in asymptomatic Human Immunodeficiency Virus type 1 infection*. În: *Annals of Neurology*, 35, 188-96.
- Cornblath, D.R., Griffin, J.W., McArthur, J.C., Kennedy, P.G.E., Witte, A.S. and Griffin, J.W. (1987). *Inflammatory demyelinating neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection*. În: *Annals of Neurology*, 21, 32-40.
- de la Monte, S., et al. (1988). *Peripheral neuropathy in the acquired immunodeficiency syndrome*. În: *Annals of Neurology*, 23, 485-92.
- Epstein, L.G. and Gendelman, H.E. (1993). *Human immunodeficiency virus type 1 infection of the nervous system: pathogenetic mechanisms*. În: *Annals of Neurology*, 33, 429-36.
- Everall, I., et al. (1993). *A review of neuronal damage in human immunodeficiency virus infection: its assessment, possible mechanism and relationship to dementia*. În: *Journal of Neuro-pathology and Experimental Neurology*, 52, 561-6.
- Fuller, G.N., et al. (1993). *Nature and incidence of peripheral nerve syndromes in HIV infection*. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 56, 372-81.
- Gillespie, S.M. et al. (1991). *Progressive multifocal leucoencephalopathy in persons infected with human immunodeficiency virus*. San Francisco. 1981-1989. În: *Annals of Neurology*, 30, 597-604.
- Glass, J.D., et al. (1993). *Clinical - neuropathologic correlation in HIV associated dementia*. În: *Neurology*, 43, 2230-7.
- Gray, F., et al. (1992). *Early brain changes in HIV infection: Neuropathological study of a 11 HIV seropositive, non-AIDS cases*. În: *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 51, 177-85.



- Gray, F., et al. (1993). *Early central nervous system changes in human immunodeficiency virus (HIV) - infection*. În: *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 19, 3-9.
- Lange, D.J. (1994). *Neuromuscular diseases associated with HIV - 1 infection*. În: *Muscle and Nerve*, 17, 16-30.
- McAllister, R.H., et al. (1992). *Neurological and neuropsychological performance in HIV seropositive men without symptoms*. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 55, 143-8.
- McArthur, J.C., et al. (1993). *Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors*. În: *Neurology*, 43, 2245-52.
- Navia, B.A., et al. (1986). *Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immunodeficiency syndrome: clinical and neuropathological findings in 27 patients*. În: *Annals of Neurology*, 19, 224-38.
- Petito, C.K., et al. (1985). *Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with acquired immunodeficiency syndrome*. În: *New England Journal of Medicine*, 312, 874-9.
- Rudge, P. (ed.) (1992). *Neurological aspects of human retroviruses*. Bailliere, London.
- Saag, M.S., et al. (1992). *Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS associated cryptococcal meningitis*. În: *New England Journal of Medicine*, 326, 83-9.
- Siddis, J.J., et al. (1993). *Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo - controlled trial*. În: *Annals of Neurology*, 33, 343-9.
- Vago, L., et al. (1993). *Reduced frequency of HIV induced brain lesions in AIDS patients treated with Zidovudine*. În: *Journal of AIDS*, 6, 42-5.

empiemul subdural sau ca o complicație a unui sinus dermal infectat al scalpului.

Empiemul subdural este legat cel mai frecvent de infecția sinusurilor paranazale și a urechii medii. Alte cazuri includ septicemia din bolile cianogene cardiace congenitale, abcesele pulmonare, traumatismele sau chirurgia intracraniană.

Cel mai frecvent abces intracranian este cel intraparenchimatous, în circa 60% din cazuri el fiind în legătură cu o infecție a urechii medii, iar în 20% cu o sinuzită frontală. Alte cauze stabilite sunt septicemia din bolile cardiace congenitale cu șunt dreapta-stânga, abcesul pulmonar, bronșiectaziile, plăgi penetrante ale capului și bacteriemia după extracțiile dentare. În aproximativ 10% din cazuri nu se decelează sursa infecției primare. Datorită conexiunilor strânse cu afecțiunile sinusale și ale urechii medii, cele mai multe abcese intracerebrale se găsesc în lobii frontali și temporali, sau în cerebel. Infecția diseminează prin torentul sanguin și determină însămânțări în mai multe locuri, rezultând multiple abcese în oricare parte a creierului. Abcesele cerebeloase sunt aproape în exclusivitate legate de infecțiile urechii medii, dar aproximativ 60% din abcesele produse de infecțiile urechii medii se găsesc în interiorul lobului temporal. Sinuzita frontală este cea mai frecventă cauză de abces al lobului frontal sau de empiem subdural. La sugari, empiemul subdural apare cel mai frecvent ca o infecție secundară după o meningită bacteriană.

Extinderea indirectă a infecției spre alte locuri, la distanță, este realizată probabil pe cale venoasă, fie prin emboli răspândiți de-a lungul căilor venoase, fie prin extensia unei tromboze venoase cu infecție piogenă.

## Microbiologie

Cu 15 ani în urmă, până la 30% din culturile din puroiul abceselor intracraniene erau de așteptat să nu crească. Acest procent a scăzut considerabil, datorită unor metode de cultură și de identificare mai bune pentru microorganismele anaerobe. Evidențierea unor astfel de germeni anaerobi în abcesele intracraniene, și instituirea unei terapii adecvate a fost probabil un factor major în scăderea mortalității prin abcese cerebrale de-a lungul acestei perioade.

Cele mai frecvente microorganisme asociate cu empiemul subdural sunt streptococii aerobi, anaerobi și microaerofili, *Staphylococcus aureus* și speciile de *Bacteroides*. La sugarii cu empiem subdural secundar meningitei bacteriene, germeni principali sunt *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* și *Streptococcus pneumoniae*. Chiar și în aceste cazuri, organisme anaerobe pot fi decelate în culturi aparent sterile.

Abcesele cerebrale asociate cu otita medie, mastoidita și sinuzita nazală prezintă frecvent o cultură mixtă de organisme aerobe și anaerobe, incluzând streptococi anaerobi și microaerofili și bacteroides. *Streptococcus viridans* și *Staphylococcus aureus* sunt frecvent întâlniți. Infecțiile la distanță de sursă prezintă, de asemenea, culturi mixte care cuprind frecvent streptococi anaerobi și microaerofili, stafilococi, *Klebsiella* și, uneori, *Actinomyces* și *Pseudomonas*. Speciile de *Listeria* au tendința de a produce mai degrabă arii de cerebrită focalizată decât veritabile abcese.

## 15.4. Abcesele intracraniene

P.J.TEDDY

(Traducerea: Carolina Ionete-Gubavu, Adina Petrea)

Abcesele intracraniene pot să apară în spațiile extradurale, subdurale, sau pot fi intracerebrale. Ocazional, abcesele pot exista în mai mult de un singur spațiu. Abcesele intracerebrale și cele subdurale se pot rupe în spațiul subarahnoidian și se pot însoți de meningită; cele intracerebrale se mai pot rupe în sistemul ventricular, producând ventriculită.

### Incidență

O unitate de neurochirurgie din Marea Britanie, care are în grijă o populație alcătuită din aproximativ 3 milioane de oameni, înregistrează cel puțin 12 cazuri de abcese cerebrale pe an și aproximativ 5 cazuri de empieme subdurale, nelegate de traumatisme sau intervenții neurochirurgicale. Abcesele extradurale sunt mai puțin frecvente.

### Etiologie

Abcesele extradurale sunt de obicei legate de un focar de osteomielită a craniului, de o mastoidită sau sinuzită nazală, de leziuni penetrante ale craniului și uneori apar ca o complicație rară a craniotomiei. Ele sunt ocazional găsite în combinație cu

### Anatomie patologică

Infecțiile din sinusurile nazale sau din stânca temporalului pot produce o arie de osteită localizată exact lângă dura mater, ce se poate apoi extinde intracranian. Inițial poate fi în întregime limitată la spațiul extradural, dar procesul poate eventual penetra



dura mater și se extinde subdural sau, dacă arahnoida adiacentă este lipită de dura mater inflamată, atunci se poate extinde în spațiul subarahnoidian, determinând apariția meningitei. Dacă spațiul subarahnoidian a fost depășit, infecția penetrează creierul producând inițial o cerebrită focală. De obicei, după circa zece zile, zona de cerebrită devine o arie delimitată de celule gliale și după circa trei săptămâni se formează o capsulă dură în jurul puroiului. Abscesele intracerebrale mari se pot rupe în sistemul ventricular producând ventriculită. Abscesele cu pereți îngroșați sunt mai frecvent asociate cu leziuni penetrante ale scalpului și cu afecțiuni ale urechii medii sau ale mastoidei, iar cele asociate cu afecțiuni cardiace congenitale sau diseminate hematogen au mai frecvent pereții subțiri.

Abscesele cerebrale sunt de obicei înconjurate de o zonă de edem cerebral, care poate exercita un efect de masă considerabil. Un empiem subdural mare este mai rar, în schimb abscesele subdurale pot fi extrem de întinse, cu puroiul întinzându-se pe întreaga convexitate a creierului, ajungându-se până la spațiul dintre falx cerebri și suprafața medială a emisferei. Această caracteristică este importantă din punct de vedere terapeutic. Abscesele cerebrale pot fi unice sau multiple, iar cel unic este frecvent multilocular.

## Tabloul clinic

Manifestările clinice ale absceselor intracraniene sunt în funcție de localizare, mărime și număr al leziunilor, precum și în funcție de structurile vecine implicate, cum ar fi ventriculii cerebrali și sinusurile venoase. Semnele sunt regionale, dar diagnosticul trebuie avut în vedere în orice caz când există o sursă de infecție primară asociată cu semne evidente fie de hipertensiune intracraniană, semne neurologice de focar, crize epileptice sau cu semne de iritație meningeală, fie cu orice combinație dintre acestea.

Abscesele extradurale sunt uneori dificil de decelat clinic, dar uneori se manifestă prin cefalee severă și rebelă la tratament, asociată cu sinuzită sau mastoidită. Pacienții cu empiem subdural prezintă frecvent stare toxico-septică cu hiperpirexie, cefalee severă, scăderea nivelului de conștiență, hemipareză contralaterală, edem papilar, iritație meningeală și convulsii. Există frecvent o sinuzită frontală de însoțire cu senzație de tensiune, roșeață și edem al pleoapelor sau semne de infecție mastoidiană ori a scalpului. Dintre pacienții cu abscese cerebrale, circa 70% vor avea cefalee, 60% alterarea stării de conștiență, 40% hemipareze și 30% convulsii. Semnele neurologice de focar depind de localizarea abscesului, leziunile lobului temporal vor produce o cvadranopsie omonimă superioară precoce, împreună cu disfazie, dacă este implicat lobul temporal dominant. De asemenea, pot determina apariția unui deficit motor faciobrahial. Abscesele cerebeloase sunt acompaniate de hemiataxie ipsilaterală, hipotonie și de nistagmus. Abscesele produse pe cale hematogenă sunt observate în regiunea parietală și determină foarte discrete semne de focar la început.

Ca orice leziune expansivă, cele mai importante simptome sunt cele legate de creșterea presiunii intracraniene cu cefalee, vărsături, alterarea nivelului de conștiență și frecvent, dar nu întotdeauna, edem papilar.

## Diagnostic

În ciuda terapiei antimicrobiene eficace și a investigațiilor radiologice, abscesul intracranian rămâne o boală cu o mare mortalitate și morbiditate. Evoluția este strâns legată de nivelul stării de conștiență anterior instituirii tratamentului și unul din

factorii majori de morbiditate este diagnosticul pus tardiv. Dezvoltarea unui edem cerebral important cu compresie pe trunchiul cerebral, ventriculita secundară sau meningita, precum și alte leziuni multiple neidentificate contribuie la o mare morbiditate.

Dacă se suspectează un abces cerebral, trebuie căutate cu atenție toate sursele de infecție, mai ales cele la distanță, deoarece abscesele cerebrale prin diseminare hematogenă sunt frecvent fulminante în evoluția lor, spre deosebire de cele asociate infecțiilor locale craniene. Dacă este posibil un examen CT, scanarea bazei craniului, incluzând mastoidele și sinusurile, este necesară. Pe de altă parte, sunt necesare radiografii ale sinusurilor. Vor trebui efectuate și radiografii de torace.

Investigațiile recomandate în toate cazurile de suspiciune de abces sunt fie CT cu sau fără contrast, fie RMN.

CT arată prezența empiemelor subdurale și extradurale, poate evidenția cerebritile difuze în cazurile timpurii și va arăta firește abscesele intracerebrale ca un inel hiperdens ce înconjoară leziunea cu hipodensitate centrală (fig. 15.17 și 15.18).

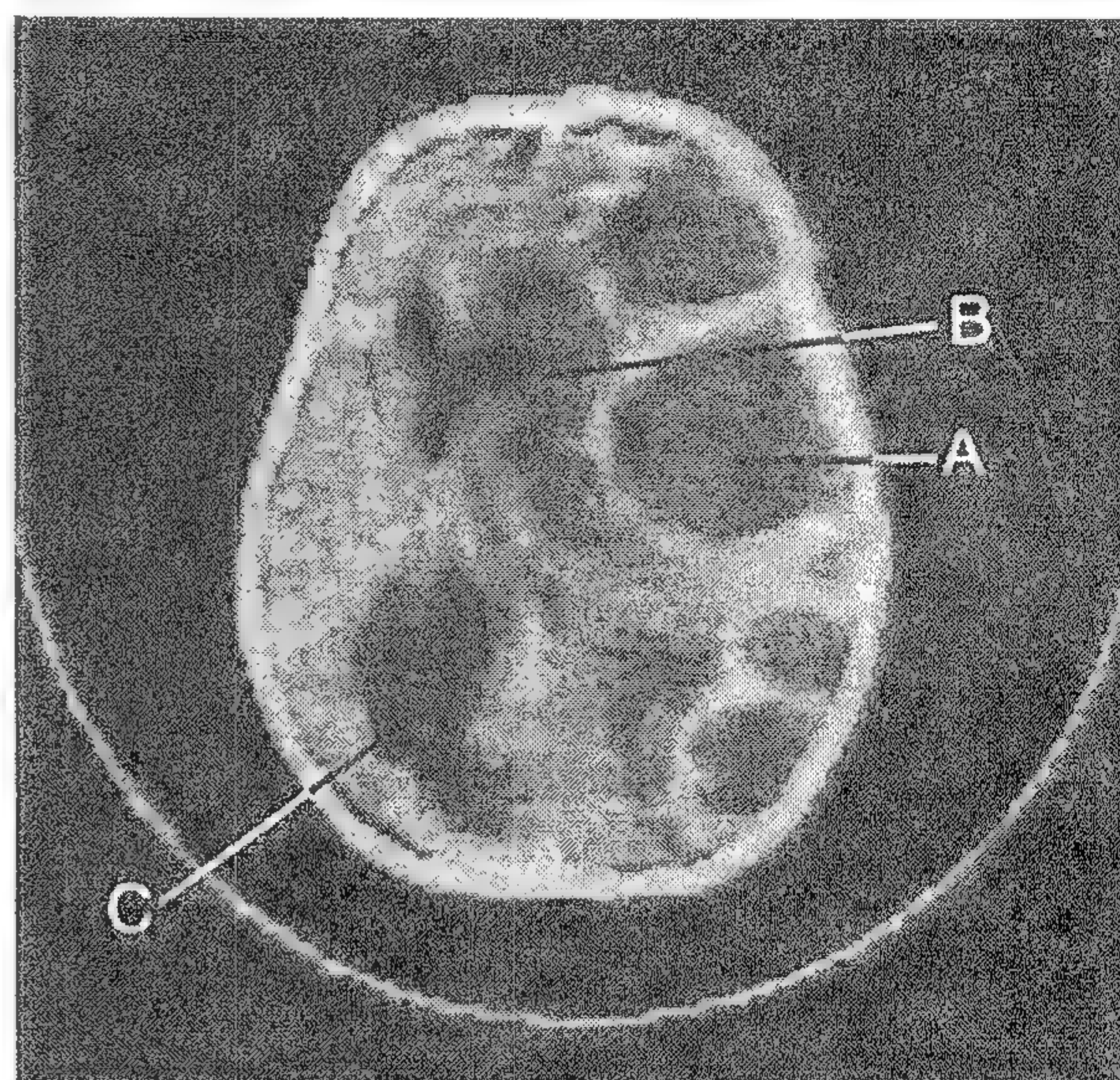


Fig. 15.17. CT cu contrast arătând un empiem subdural drept multilocular, masiv, secundar unei pansinuzite (săgeata A). Observați edemul cerebral (B) și asimetria sistemului ventricular (C). Copilul a fost complet recuperat după evacuarea colecției și terapie antimicrobiană.

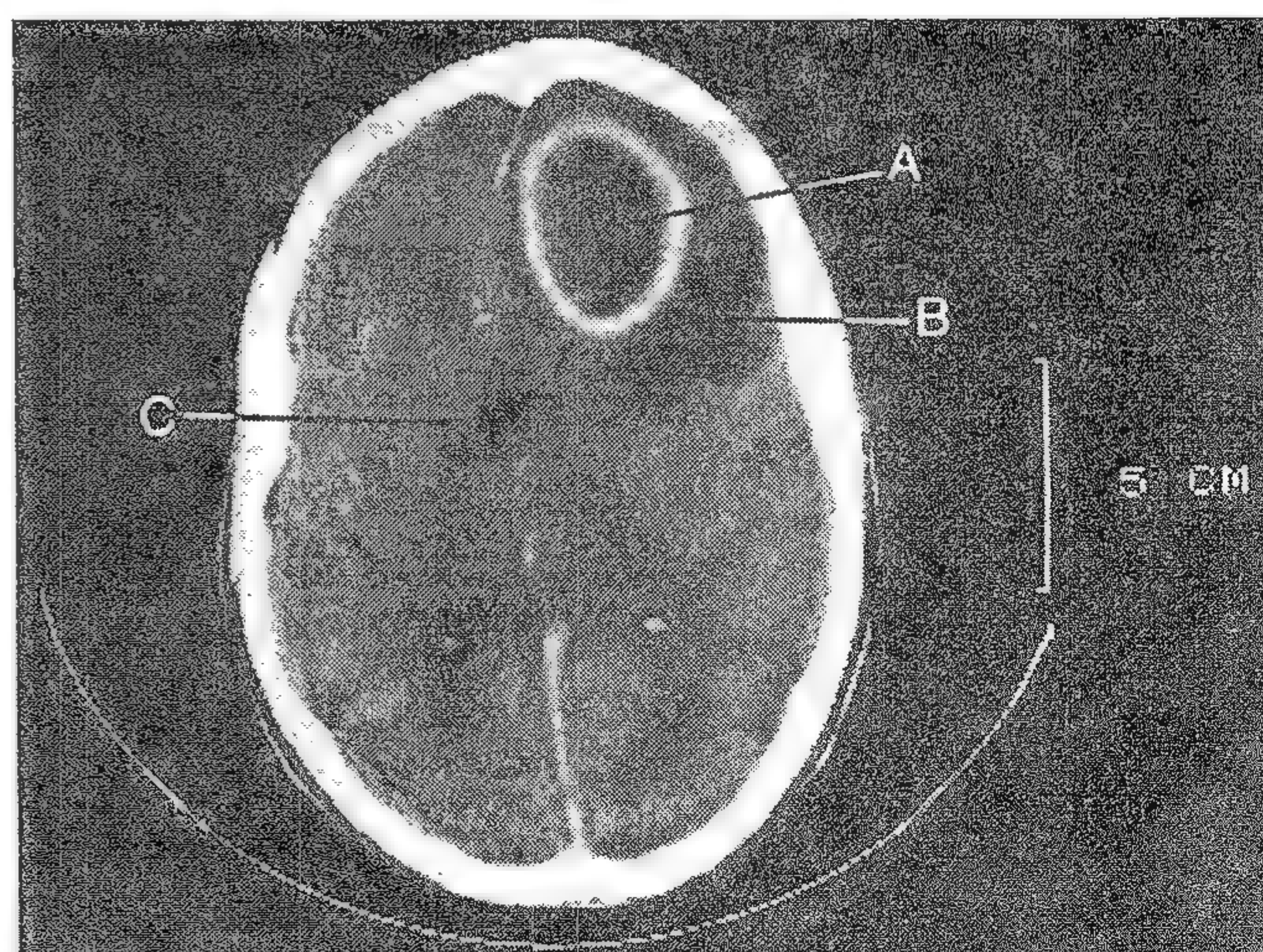


Fig. 15.18. CT cu contrast arătând un abces cerebral frontal mare (A), înconjurat de edem (B) și însoțit de compresie ventriculară (C).



Totuși, există și omisiuni în cazul stadiilor inițiale ale empiemului subdural sau al abcesului cerebral. Empiemul subdural poate fi inițial foarte subțire, întins pe toată scoarța cerebrală, producând o deplasare minoră a liniei mediane și poate fi izodens la examenul CT. În aceste situații, examenul RMN (mai ales în secțiunile coronale) este de o reală valoare. Dacă examenul RMN nu este posibil, atunci o radiografie de sinusuri poate avea importanță pentru diagnostic. Dacă starea pacientului o permite, examenul CT ar trebui repetat după câteva zile, dar dacă examenul CT este neconcludent, iar efectuarea RMN nu este posibilă, angiografia cerebrală poate arăta deplasarea vaselor periferice.

În cazurile acute, dacă există un grad mare de suspiciune de empiem subdural și starea pacientului este prea gravă pentru a putea fi transportat într-un centru RMN, trebuie efectuată o intervenție chirurgicală exploratoare (un orificiu de trepan) chiar în prezența unui CT normal.

Pacienții care arată pe CT prezența unei arii de cerebrită adiacentă sinusurilor sau urechii medii vor trebui să repete CT după câteva zile. Radiografiile de craniu și CT pot arăta prezența aerului când există în interior microorganisme formatoare de gaz.

Diagnosticul diferențial principal în abcesele cerebrale se face cu meningita, hematumul subdural și tumorile intracraniene. Nu se poate face întotdeauna diferența între un abces cerebral și o tumoră pe CT, mai ales când există o capsulă, și atunci biopsia cerebrală devine necesară. Totuși, examenul RMN arată un hiposemnal al capsulei în imaginile ponderate în T<sub>2</sub> și poate fi de ajutor în diagnosticul diferențial.

Important este diagnosticul diferențial între meningită și abcesele intracerebrale. Ambele se pot prezenta cu febră, redoarea cefei și cu unele semne de focar, dar dacă apar semnele de hipertensiune intracraniană sau există suspiciunea unui abces, puncția lombară trebuie evitată până când se face un consult neurochirurgical. Puncția lombară în prezența unui abces cerebral poate conduce la hernie amigdaliană sau transtentorială și, în orice caz, LCR poate fi normal.

## Tratament

Tratamentul abceselor intracraniene constă în tratamentul abcesului propriu-zis și al cauzei declanșatoare. Cu excepția abceselor multiple sau inabordabile chirurgical, și în cazul în care starea pacienților este atât de gravă încât intervenția chirurgicală ar agrava-o, tratamentul infecțiilor intracraniene necesită evacuarea puroiului și doze mari de antibiotice administrate intravenos.

Deși acum este evident că examenul CT seriat și terapia antimicrobiană eficientă a redus mortalitatea și morbiditatea abceselor intracerebrale în ultimele decade, factorul principal în asigurarea unei evoluții favorabile este diagnosticul precoce. Tratamentul inițial include recoltarea unor hemoculturi și a culturilor din orice leziune infectată extracranială, abordarea unei căi venoase pentru perfuzarea cu lichide, administrarea de anticonvulsivante și, în cazul unei deprecieri a stării de conștiență prin edem cerebral masiv vizibil pe CT, administrarea intravenoasă de dexametazonă.

Puroiul din focarul primar va trebui colectat și înșămânțat imediat pe medii aerobe și anaerobe. Puroiul intracranian trebuie de asemenea înșămânțat. Tratamentul antimicrobian, folosind doze masive intravenoase, trebuie început imediat, fără a aștepta rezultatul culturilor și ulterior poate fi modificat după antibiogramă. Tratamentul antimicrobian trebuie să includă penicilină (4 milioane unități la patru ore), metronidazol, ampicilină și fie gentamicină, fie cloramfenicol, în funcție de tipul sursei și al

agentului patogen. Administrarea intravenoasă trebuie continuată pentru minimum o săptămână înainte de trecerea la administrarea orală.

Cele mai multe abcese supratentoriale pot fi sterilizate prin aspirare printr-o gaură de trepan și uneori se utilizează chiar instilarea de antibiotice. Aspirația trebuie repetată de câteva ori, dar în 30% din cazuri o singură aspirație este suficientă. O dată cu sterilizarea abcesului, capsula se ratatinează și formează o cicatrice glială în creier. Micșorarea abcesului și cudarea capsulei poate fi observată prin examenul CT. Empiemul subdural trebuie evacuat prin craniotomie mai bine decât prin gaură de trepan, deoarece frecvent puroiul se extinde mai ales de-a lungul coasei creierului. Empiemul extradural este evacuat prin craniotomie, pentru colecțiile mari, sau prin trepanație.

Abcesele cerebeloase, când sunt diagnosticate precoce, trebuie aspirate printr-o gaură de trepan, dar o excizie totală imediată este adeseori recomandată, deoarece dimensiunile mici ale fosei posterioare pot predispune la hernieri amigdalienne și deces. Unele abcese superficiale supratentoriale cu capsulă groasă sunt mai bine excizate decât evacuate și în puține cazuri în care există un edem masiv și pericolul angajării se poate efectua excizia prin craniotomie. În cazul otitei medii sau a sinuzitei frontale, mastoidectomia sau drenajul sinusului frontal trebuie efectuate în paralel cu terapia neurochirurgicală. Când există o osteită, osul cranian infectat trebuie de asemenea înlăturat.

## Prognostic

Până foarte recent, mortalitatea pentru abcesele intracraniene rămânea între 30 și 50%. Utilizarea CT seriat pentru localizarea leziunii și pentru evaluarea tratamentului neurochirurgical, progresul investigațiilor microbiologice și terapia antimicrobiană au condus la o scădere a mortalității în jur de 10%, dar problemele principale rămân acelea ale diagnosticului tardiv și bacteriilor rezistente. Chiar și în cazul evoluțiilor favorabile, epilepsia poate continua în circa 30% din cazuri, mai ales la pacienții cu abcese de lob temporal sau empiem subdural.

## Bibliografie

- Alderson, D., Strong, A.J., Ingham, H.R., and Selkon, J.B. (1981). *Fifteen year review of the mortality of brain abscess.* În: *Neurosurgery* 8, 1-6.
- Bannister, G., Williams, B., and Smith, S. (1981). *Treatment of subdural empyema.* În: *Journal of Neurosurgery* 55, 82-8.
- De Louvois, J., Gortvai, P., and Hurley, R. (1977). *Bacteriology of abscesses of the central nervous system: a multicentre prospective study.* În: *British Medical Journal* ii, 981.
- Garfield, J. (1978). *Brain abscesses and focal suppurative infections.* În: *Infections of the nervous system. Part 1.* În: *Handbook of clinical neurology.* Vol. 33. (ed. P.J. Vinken and G.W. Bruyn), pp. 107-47. North Holland, Amsterdam.
- Jefferson, A.A. and Keogh, A.J. (1977). *Intracranial abscesses: A review of treated patients over 20 years.* În: *Quarterly Journal of Medicine*, 46, 389.
- Stapleton, S.R., Bell, B.A., and Uttley, D. (1993). *Stereotactic aspiration of brain abscesses: is this the treatment of choice?* În: *Acta Neurochirurgica - Wien*, 121 (1-2), 15-19.
- Youmans, J.R. (ed.) (1982). *Neurological surgery.* (2nd edn.), (6 vols). W.B. Saunders, Philadelphia.



## 15.5. Neurosifilisul

R.J. GREENWOOD

(Traducerea: Carolina Ionete-Gubavu, Adina Petrea)

### Introducere

În Marea Britanie, doar 89 cazuri noi de sifilis au fost raportate din 1982. Neurosifilisul este astfel o boală rară în această țară, văzut doar o dată sau de două ori pe an de medicii neurologi. Aceleași date nu sunt valabile și pentru Statele Unite, unde, în 1985, s-a calculat că incidența neurosifilisului în California a fost de două ori mai mare decât a sclerozei laterale amiotrofice și de circa o jumătate față de cea a sclerozei multiple. Această diferență este observată și în numărul de cazuri noi de sifilis inițial și tardiv: în Anglia și Țara Galilor au fost raportate 3564 cazuri în 1982, cifră care s-a schimbat foarte puțin în ultimii 25 ani, scăzând între 1538 și 1305 din 1987 până în 1990; în Statele Unite, numărul de cazuri noi a crescut de 5 până la 7 ori din 1950 și aproximativ 50 000 de cazuri au fost raportate în 1990.

În ciuda rarității neurosifilisului, detectarea rapidă rămâne țelul important, tratamentul cu penicilină înainte de debutul modificărilor ireversibile neurologice realizând vindecarea efectivă a bolii. Semnele clasice descrise în neurosifilis sunt rare, iar diagnosticul trebuie stabilit înainte de apariția semnelor clasice de tabes dorsal, paralizie generală sau sifilis meningovascular. Studiile prospective au arătat că din 251 de cazuri nou apărute între 1965 și 1970, 43% au fost descoperite întâmplător, 24% au prezentat convulsii, 11% accidente vasculare, 8% amețeli și 2% tulburări de personalitate. Aceste simptome erau binecunoscute înainte de era antibioticelor, iar conceptul de neurosifilis "modificat" sau "atipic" este produs de o expunere accidentală la antibiotice, văzută ca factor al acestei neclarități. Infecția cu HIV produce o creștere a frecvenței și o evoluție rapidă a sifilisului, chiar cu rezistență la terapie și cu tulburări oculare mai frecvente, mai ales la pacienții imunosupresați.

### Manifestări clinice și evoluția naturală

Invazia sistemului nervos central de către *Treponema pallidum* apare în primele câteva săptămâni sau luni de la primoinfecție. În timpul acestei perioade, majoritatea pacienților sunt din punct de vedere neurologic normali. La mulți pacienți cu sifilis primar sau secundar netratat, 41% în studiile recente, există modificări minore ale LCR, cuprinzând o creștere a proteinorahiei

și celularității, cu serologie pozitivă, de obicei mai mult specifică decât nespecifică. Acesta este neurosifilisul asimptomatic.

Dacă nu se tratează, la sfârșitul stadiului secundar al sifilisului, aceste modificări lichidiene dispar la majoritatea pacienților. 1–2% din pacienți dezvoltă o meningită acută, în timp ce doar 5–10% încep să dezvolte neurosifilis terțiar (meningovascular) sau tardiv (paralizie generală sau tabes dorsal): într-un studiu, doar 6,5% din pacienții cu sifilis netratat dezvoltă neurosifilis simptomatic (fig. 15.19).

Boala, dacă este congenitală sau tardivă, poate fi considerată ca o meningovascularită, care poate fi ocazional acută, dar care este, de obicei, mai mult sau mai puțin cronică. Astfel, la unii pacienți există precoce o leptomeningită și o arterită meningovasculară neurosifilitică. La alții, elementul meningitic este mai puțin clar și apare predominant o degenerescență parenchimatosa. Factorii care contribuie la această mare variație în manifestările clinice nu sunt cunoscuți.

### Neurosifilisul meningeal și vascular

În timpul primilor 10–12 ani de infecție se pot vedea o serie de modificări histopatologice. Apar diverse combinații de leptomeningită difuză subacută sau cronică, degenerare parenchimatosa subpială în trunchiul cerebral și măduvă și inflamație a tunicilor medie și adventiciale ale pereților vaselor mari și mijlocii, cu proliferare intimală fibroblastică (endarterita obliterantă Heubner), aceste modificări conducând la ocluzie vasculară cu infarctizare. Totuși, testele serologice sunt esențiale la pacienții tineri ce prezintă meningită, accidente vasculare, pareze izolate de nervi cranieni, edem papilar de cauze necunoscute, vertij acut sau surditate senzorială recentă. Debutul simptomelor este mai degrabă gradat decât abrupt, uneori precedat câteva săptămâni de cefalee sau modificări de personalitate.

Meningita acută sifilitică apare de obicei în primii doi ani de infecție. Pacienții sunt afebrili, iar iritația meningeală poate fi evidentă clinic sau vizibilă doar după puncția lombară. Poate apărea o limfocitoză considerabilă în LCR, deși în stadiul acut predomină polimorfonuclearele și ocazional se găsește și un nivel scăzut al glucozei. Trebuie căutate și alte manifestări ale sifilisului secundar, în special erupția și hepatomegalia sau semne de disfuncție hepatică. Caracteristic, apar paralizii ale nervilor cranieni, în special ale nervilor III, VI, VII și VIII, uneori bilaterale; se mai pot observa edem papilar și crize convulsive. Mai puțin comun, apar infarcte arteritice în creier sau măduva spinării sau meningită bazală ce poate produce hidrocefalie. Tratamentul, asigurat cât mai precoce, este frecvent eficient.

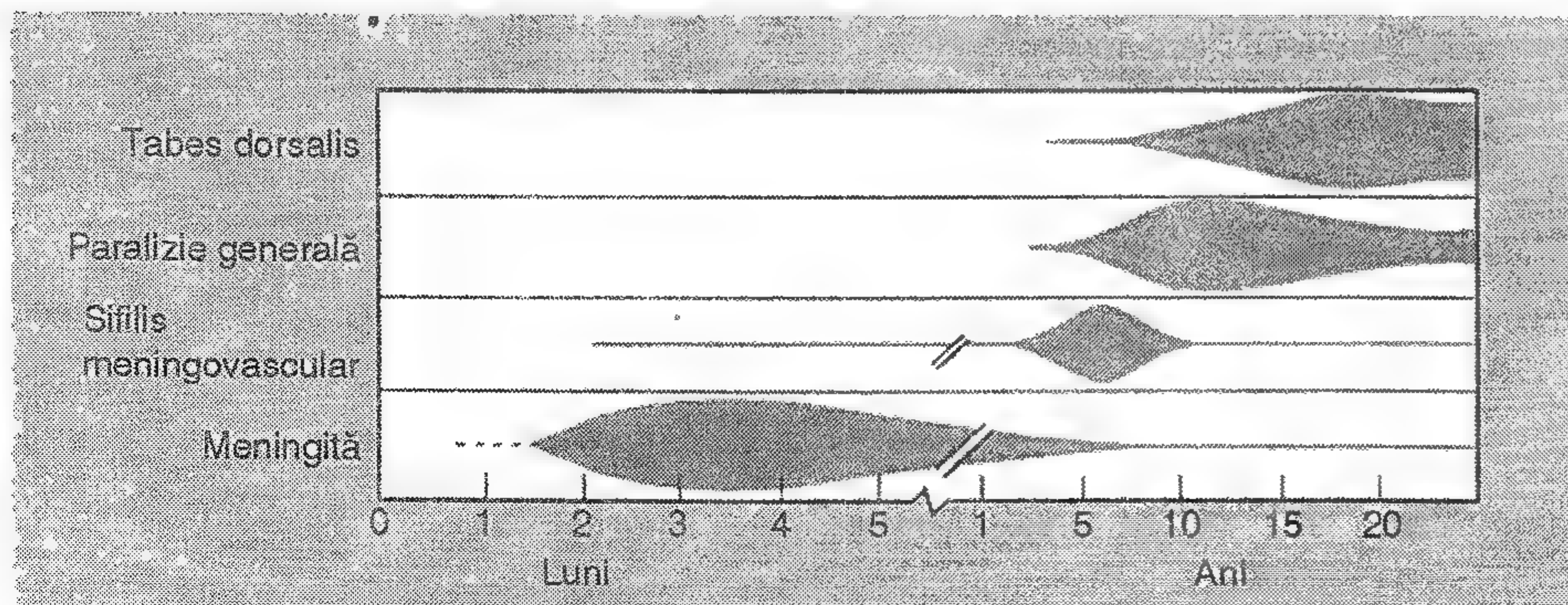


Fig. 15.19. Intervalul aproximativ dintre infecția primară și neurosifilisul simptomatic (dupa Hook și Marra, 1992).



Sindromul neurosifilitic cronic meningovascular rezultă din fibroza leptomeningelui. Astfel, meningita bazală cronică poate produce hidrocefalie și afectarea unor nervi cranieni, inclusiv nervul optic și chiasma. Pot apărea leziuni hipotalamice. Leptomeningita poate produce cefalee, vertij și semne corticale, inclusiv crize convulsive. La nivelul măduvei spinării, leptomeningita cronică este de obicei acompaniată de o demielinizare subpială (halou sifilitic). Meningomielita sifilitică este însoțită de simptome de iritație a rădăcinilor spinale și rezultă deficite motorii și senzitive radiculare ca, de exemplu, sciatică și paralizii ale piciorului. Dacă tabloul clinic este în principal reprezentat de o parapareză foarte lent progresivă cu mici tulburări de sensibilitate, atunci rezultă semnele paraparezei spastice Erb. Localizarea leptomeningitei în regiunea cervicală produce o meningomielită amiotrofică cu deficit motor de obicei asimetric în musculatura brațelor și pe extensorii gâtului, de obicei cu simptome senzitive puține și durere moderată. Poate apărea un debut cu paralizii ale extensiei pumnului. Combinația dintre îngroșarea leptomeningelui și dureri (pahimeningită hipertrofică) apare mai ales în regiunea cervicală. Rădăcinile dorsale sunt prinse și pot predomina simptome senzitive și dureri ale brațelor. Aceste sindroame medulare pot fi confundate cu boala neuronului motor dar în general nu produc fasciculații atât de răspândite și nici amiotrofii.

Ocluzia arteritică a vaselor mari și medii apare independent sau poate însoți afectarea leptomeningeală. Orice vas poate fi implicat, în special arterele cerebrale medii și posterioare, producând rezultate similare celor din ocluziile arteriosclerotice, deși apar mai ales la pacienții tineri. Angiografia relevă îngustări multifocale ale vaselor intradurale, asemănătoare cu cele văzute în alte forme de vasculită cerebrală.

Gomele izolate sunt foarte rare deși încă apar. Ele sunt formate din îngroșarea meningeală granulomatoasă focală, incluzând dura mater și producând simptomele unor procese înlocuitoare de spațiu. Excizia chirurgicală adăugată tratamentului cu penicilină poate fi necesară.

### Paralizia generală progresivă

Paralizia generală asociată demenței este o meningo-encefalită progresivă subacută, ce apare la 5–20 de ani de la infecție. Macroscopic există oependimită ventriculară granulomatoasă și atrofie, în special în lobii frontali și temporali, deasupra cărora meningele este îngroșat și unde se observă numeroase spirochete. Persistența lor după mulți ani de la infecție și localizarea lor anatomică rămân de neexplicat. Modificările microscopice sunt similare celor văzute în alte forme de encefalită, cum este boala somnului. Simptomele de prezentare sunt vagi, ca în orice demență, constând din modificări de personalitate greu de definit, cu tulburări de memorie, iritabilitate și cefalee, scădere în greutate, scăderea capacității de concentrare și a celei de muncă. Tulburările de comportament apar gradat, cu afectarea progresivă a memoriei, înțelegerii și judecării. Îmbrăcăminte, fizicul și comportamentul social sunt neadecvate. Excesul de alcool, vagabondajul, aberațiile sexuale și diferite idei psihotice pot apărea, deși demența simplă este cea mai adesea întâlnită. Delirul de grandoare este rar. Convulsiile și deficitele neurologice tranzitorii pot însoți deteriorarea mentală sau o pot anunța. Semnele motorii apar gradat, până când pacientul devine dement și cu paralizie generalizată, imobil, mut și incontinent. Decesul este frecvent determinat de o infecție intercurrentă.

Semnele fizice apar, de obicei, după agravarea statusului mental. Cel mai frecvent apare o hipomimie facială, tremorul feței, limbii și buzelor și frecvent al întregului corp, dizartrie importantă, modificări pupilare de tip Argyll-Robertson și, cu timpul, o tetrapareză severă progresivă. Tabesul dorsal poate coexista (tabopareză).

### Tabesul dorsal

Apariția tabesului dorsal la 10–25 de ani după infecție este frecventă, deși intervalul de timp poate fi mai lung. Histologic se observă o atrofie a rădăcinilor posterioare ale ganglionilor spinali, mai ales în regiunea lombară și toracică inferioară, față de cea cervicală. Fasciculele posterioare sunt degenerate probabil ca fenomen secundar. Poate exista o îngroșare leptomeningeală moderată și difuză, precum și o degenerare a nervilor cranieni. Patogeneza tabesului rămâne neelucidată.

Tabloul clinic este format din triada frecvent întâlnită: dureri lancinante, ataxie a membrelor inferioare și disfuncție sfincteriană datorită hipotoniei vezicale. Aceste simptome sunt frecvent acompaniate de modificări pupilare de tip Argyll-Robertson, absența reflexelor rotuliene și ahiliene, absența sensibilității vibratorii, mioartrokinetice și apariția unor dureri în membrele inferioare care pot fi testate prin ciupirea tendonului lui Ahile (semnul lui Abadie). Simptome similare sunt mai rar întâlnite la nivelul membrelor superioare. Mersul este cu bază de susținere lărgită, stepat și agravat de închiderea ochilor (rombergism). Durerile în membre sunt vii, lancinante. Alte modificări disestezice, uneori cu distribuție radiculară, apar în membre și trunchi deși sensibilitatea superficială este bine păstrată și se observă o reducere a discriminării tactile la nivelul tibiilor, sternului, antebrățelor și zonelor malare ale feței (zonele Hitzig). Pot apărea crize dureroase și disfuncții ale diferitelor organe; cele mai frecvente sunt crizele gastrice cu dureri epigastrice sau dureri în umăr cu sau fără vărsături sau chiar vărsături fără dureri. Nivelurile lichidiene pot fi vizualizate prin radiografia abdominală. De asemenea, mai pot fi prezente: articulațiile de tip Charcot, de obicei la picior sau la coloana lombară; ulcere perforante ale piciorului, hipotonie musculară, ptoză, atrofie optică, distensie colică și vezicală, disfuncții genitale și chiar coexistența cu paralizia generală progresivă (tabopareză).

### Afectarea neurooftalmologică

Argyll Robertson a descris în 1869 modificările pupilare ce apar în neurosifilis. Modificările oculare pot fi observate în orice stadiu al afecțiunii, dar cel mai frecvent în tabes și de multe ori ele permit confirmarea diagnosticului. În stadiile tardive, pupilele sunt complet areactive la lumină dar se contractă brusc la convergență sau acomodare (disocierea lumină-apropiere). Pupilele sunt mici, neregulate și există un răspuns slab la stimularea simpatică sau la midriatice. Modificările unilaterale pure sunt foarte rare în contrast cu pupilele tonice. Dilatarea pupilară slabă, atrofia irisului și pupilele neregulate sunt probabil rezultatul unei afectări locale iar mioza și disocierea lumină-apropiere sunt rezultatul gliozei sub-ependimare din zona periaeductală a tegmentului mezencefalic. Această leziune poate fi și cauza unei ptoze bilaterale care contribuie la „faciesul tabetic”. Și alte afecțiuni se pot localiza în această zonă cu producerea disociației lumină-apropiere și, ocazional, mioză ca și ptoză, dar nu prezintă semne locale oculare. Este frecvent uitat că absența răspunsului parțial la



lumină cu pupila largă sau mijlocie, mai rar miotică, poate fi observat în pupila tonică.

Afectarea nervului optic poate fi rezultatul inflamației și arteritei nervului în sine în afectarea meningovasculară din sifilisul secundar sau terțiar și poate produce subacut un scotom central cu scăderea importantă a acuității vizuale (nevrita optică). Vasculita papilară cu edem papilar, dar fără afectarea acuității vizuale (perinevrita optică), poate apărea, de asemenea, în sifilisul secundar. În contrast, atrofia optică tabetică, care poate apărea singură sau însoțind tabesul, evoluează de obicei lent, și începe unilateral, înainte de a se bilateraliza. Histologic există o degenerescență a nervilor optici intracranieni și inflamație pială și arahnoidiană în jur. O varietate de defecte de câmp vizual pot fi decelate dar o limitare constrictivă a câmpurilor periferice cu scotom central sau paracentral este frecventă. Tratamentul este, de obicei, inefficient.

## Diagnosticul de laborator

Testele serologice pentru sifilis se împart în cele care decelează anticorpii împotriva antigenelor lipidice secundare interacțiunii dintre *Treponema pallidum* și gazdă (reagine) și testele ce decelează antigenele derivate din *Treponema pallidum*.

### Serologia sanguină

VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) este cel mai frecvent utilizat test reaginic și se bazează pe flocularea unei suspensii de cardiolipină, lecitină și colesterol antigenici, cu serul pacientului. El este cuantificat; titrurile mai mari decât 1/8 arată prezența unor infecții active. Titruri mai mici ce pot apărea sunt reacții fals pozitive și pot fi prezente în bolile de colagen, bolile febrile, după vaccinare sau în lepră, la bătrâni, în sarcină, sau în abuzul de droguri. În peste 40% din cazurile active de neurosifilis, de obicei în fazele tardive, reacția VDRL este negativă și poate fi la fel și în caz de SIDA.

Testele antitreponemice specifice cel mai des utilizate sunt TPHA (*Treponema pallidum* hemaglutinare) și FTA-Abs (anticorpi treponemici fluorescenți în serul din care anticorpii antitreponemici au fost anterior absorbiți utilizându-se treponeme nepatogene). Ele sunt pozitive în aproape toate cazurile de sifilis activ la debut sau tardiv. Aceste teste sunt necuantificabile, dar amândouă sunt mult mai sensibile și mai specifice decât testele reaginice. Reacțiile pozitive la aceste teste pot fi găsite persistente după un tratament adecvat al sifilisului, când titrurile pentru VDRL scad și devin negative; reacțiile biologice fals pozitive sunt neobișnuite, dar au fost raportate în cazul unor imunoglobuline anormale. Serologia negativă din sânge aproape exclude o afecțiune activă, cu excepția pacienților infectați cu HIV; numai în cazuri foarte rare de boală activă, serologia din LCR este pozitivă în prezența serologiei specifice din sânge negativă.

Dacă serologia din sânge este pozitivă, examinarea LCR poate fi utilizată pentru a identifica o afectare simptomatică neurologică non luetică, dar este irelevantă pentru sifilisul "decapitat" sau tratat. Estimarea de anticorpi IgM specifici în LCR și ser pentru confirmarea unei boli active, dobândite sau congenitale, poate fi utilă, dar nu este larg răspândită.

### Lichidul cefalorahidian

Serologia specifică din LCR este aproape întotdeauna pozitivă în boala activă și frecvent rămâne pozitivă și după un tratament adecvat sau în tabesul vindecător, în timp ce VDRL devine

deseori negativ. Astfel, testele serologice specifice nu sunt indicatori buni pentru afecțiunea activă, în timp ce reacția pozitivă a VDRL din LCR este mai potrivită pentru a indica neurosifilisul activ, în special la titruri de peste 1/8. Ocazional poate exista o reacție fals pozitivă la FTA-Abs, dar testarea VDRL și TPHA din LCR sunt reacții specifice pentru neurosifilis.

Mai multe informații sunt obținute din numărarea celulelor și concentrației de proteine din LCR. Neurosifilisul activ de orice tip produce, de obicei, o creștere a celularității de peste 200 elemente /mm<sup>3</sup> mononucleare, predominant limfocite și uneori plasmocite și creșterea concentrației de proteine până la 2 g /l. Ambii parametri sunt în mod obișnuit normali când boala este inactivă și sunt cei mai sensibili indicatori ai efectului tratamentului. Neurosifilisul produce creșterea IgG în LCR și electroforeza LCR arată o creștere a IgG catodic, care poate fi difuză sau în benzi. Aceste modificări pot persista în ciuda tratamentului și nu arată în mod obligatoriu o afecțiune activă.

## Tratament

Tratamentul în stadiile inițiale ale oricărei forme de neurosifilis oprește, de obicei, evoluția bolii și chiar permite vindecarea totală. Dacă tratamentul este întârziat, modificările progresive pot fi doar parțial reversibile. Pacienții cu semne de neurosifilis dar cu LCR nereactiv, cum apare în tabesul tardiv, nu se recuperează cu tratament și se pot chiar agrava. În ultimii ani au fost câteva comunicări despre neurosifilisul dezvoltat după tratamentul cu penicilină de obicei administrată ca benzatin penicilină pentru sifilisul la debut și în special la pacienții infectați cu HIV.

Discuțiile sunt încă deschise despre schemele exacte care ar putea fi adoptate pentru tratamentul tuturor cazurilor de neurosifilis. Neurosifilisul activ necesită tratament care este sigur eficient, iar repetarea examinării LCR este necesară pentru evaluarea vindecării. Nivelurile spirochetocide de penicilină din LCR sunt produse prin penicilină G (12–24 mil i.v./zi, pentru 10–15 zile). Procain penicilina (2,4 mil. intramuscular zilnic) asociat cu probenecid oral 2g/zi sau 3g de două ori pe zi de amoxicilină cu probenecid pentru 14 zile pot fi utilizate.

Benzatin penicilina trebuie evitată dacă complianța este discutabilă. Pacienții alergici la penicilină trebuie să primească tetraciclină oral în doze de 500 mg la fiecare 6 ore pentru trei intervale de câte 15 zile, cu o lună pauză între ele. Acoperirea cu corticosteroizi (de exemplu prednisolon 40 mg / zi) pentru primele 3 zile de tratament, penicilina începând după 24 h de la începerea steroizilor, este necesară pentru prevenirea reacției de tip Herxheimer. Această reacție alergică constă din stare generală proastă, febră, cefalee, artralgie și uneori agravarea leziunilor focale, care este de obicei temporară. Această reacție este cel mai probabil să apară în paralizia generală progresivă. O cură mai lungă de steroizi în atrofia optică poate fi favorabilă.

Numărul de celule din LCR ar trebui să revină la normal în 3 luni, iar proteinele în 6 luni. Acest răspuns trebuie verificat, mai ales după tratamente care nu includ penicilină, prin puncții lombare repetate la 6 săptămâni și la 3 luni după terminarea terapiei și după aceea la interval de 6 luni, până când celulele și proteinele au ajuns la normal în 2 determinări succesive. Titrul VDRL, de obicei, scade și poate deveni normal, iar IgG și electroforeza pot reveni la normal, dar serologia specifică poate rămâne deseori pozitivă.



Tratamentul simptomatic poate fi necesar pentru confuzie, ataxie, articulațiile de tip Charcot și retenție urinară. Durerile lancinante se pot trata cu Carbamazepim sau Fenitoin, crizele gastrice cu adrenalina subcutanat (0,5 ml din soluția 1:1000). Partenerii sexuali trebuie verificați, mai ales la cei cu posibilitatea de a fi în stadiile inițiale ale bolii.

## Bibliografie

- BMJ, editorial (1978). *Modified neurosyphilis*. În: *British Medical Journal* 2, 647-8.
- Clark, E.G. and Danbolt, N. (1955). *The Oslo study of the natural history of untreated syphilis*. În: *Journal of Chronic Disease* 2, 311-44.
- Currie, J.N., Coppeto, J.R., and Lessel, S. (1988). *Chronic syphilitic meningitis resulting in superior orbital fissure syndrome and posterior fossa gumma*. În: *Journal of Clinical Neuro-ophthalmology* 8, 145-55.
- Dewhurst, K. (1969). *The neurosyphilitic psychoses today. A survey of 91 cases*. În: *British Journal of Psychiatry* 115, 31-8.
- Department of Health (1979-1991). *On the state of the public health. The annual report of the Chief Medical Officer of the Department of Health*. Her Majesty's Stationery Office, London.
- Feraru, E.R., Aronow, H.A., and Lipton, R.B. (1990). *Neurosyphilis in AIDS' patients: initial CSF VDRL may be negative*. În: *Neurology* 40, 531-3.
- Fletcher, W.A. and Sharpe, J.A. (1986). *Tonic pupils in neurosyphilis*. În: *Neurology* 36, 188-92.
- Harner, R.E., Lawton-Smith, J., and Israel, C. (1968). *The FTA - ABS test in late syphilis*. În: *Journal of the American Medical Association* 203, 545-8.
- Heathfield, K.W.G. and Aldren Turner, J.W. (1951). *Syphilitic wrist-drop*. În: *Lancet* 2, 566-9.
- Holmes, M.D., Brant-Zawadski, M.M., and Simon, R.P. (1984). *Clinical features of meningovascular syphilis*. În: *Neurology* 34, 553-6.
- Hook, E.W. III and Marra, C.M. (1992). *Acquired syphilis in adults*. În: *New England Journal of Medicine* 326, 1060-9.
- Hooshmand, H., Escobar, M.R., and Kopf, S.W. (1972). *Neurosyphilis. A study of 241 patients*. În: *Journal of the American Medical Association* 219, 726-9.
- Joffe, R., Black, M.M., and Floyd, M. (1968). *Changing picture of neurosyphilis: report of seven unusual cases*. În: *British Medical Journal* 1, 211-12.
- Johns, D.R., Tierney, M., and Feisensten, D. (1987). *Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus*. În: *New England Journal of Medicine* 316, 1569-71.
- Jordan, K.G. (1988). *Modern neurosyphilis - a critical analysis*. În: *Western Journal of Medicine* 149, 47-57.
- Katz, D.A., Berger, J.R., Duncan, R.C. (1993). *Neurosyphilis: a comparative study of the effects of infection with human immunodeficiency virus*. În: *Archives of Neurology*, 50, 243-9.
- King, A., Nicol, C., and Rodin, P. (1980). *Veneral diseases*. (4th edn). Bailliere Tindall, London.
- Loewenfeld, I.E. (1969). *The Argyll-Robertson pupil, 1869-1969. A critical survey of the literature*. În: *Survey of Ophthalmology* 14, 199-299.
- Lukehart, S.A., Hook, E.W., Baker-Zander, S.A., Collier, A.L., Critchlow, C.W., and Handsfield, H.H. (1988). *Invasion of the central nervous system by Treponema Pallidum: implications for diagnosis and treatment*. În: *Annals of Internal Medicine* 109, 855-62.
- Luxon, L., Less, A., and Greenwood, R.J. (1979). *Neurosyphilis today*. În: *Lancet* 1, 90-3.
- Martin, J.P. (1925). *Amyotrophic meningomyelitis (spinal progressive muscular atrophy of syphilitic origin)*. În: *Brain* 48, 153-82.
- Merritt, H.H., Adams, R.D., and Solomon, H.C. (1946). *Neurosyphilis*. În: *Oxford University Press*, New York.
- Moore, J.E. and Hopkins, H.H. (1930). *Asymptomatic neurosyphilis. VI. The prognosis of early and late symptomatic neurosyphilis*. În: *Journal of the American Medical Association* 95, 1637-41.
- Musher, D.M., Hamill, R.J., and Baughn, R.E. (1990). *Effects of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and the response to treatment*. În: *Annals of Internal Medicine* 113, 872-81.
- Poole, C.J.M. (1984). *Argyll-Robertson pupils due to neurosarcoidosis: evidence for site of lesion*. În: *British Medical Journal* 289, 356.
- Schoth, P.E.M. and Waters, E. Ch. (1987). *Penicillin concentrations in serum and CSF during high-dose intravenous treatment for neurosyphilis*. În: *Neurology* 37, 1214-16.
- Simon, R.P. (1985). *Neurosyphilis*. În: *Archives of Neurology* 42, 606-13.
- Spillane, J.D. (1975). *An atlas of clinical neurology*. (2nd edn). În: *Oxford University Press*.
- Tramont, E.C. (1987). *Syphilis in the AIDS era*. În: *New England Journal of Medicine* 316, 1600-1.
- Varz, K.A., et al. (1974). *Neurosyphilis and diffuse cerebral angiopathy: a case report*. În: *Neurology* 24, 472-6.
- Wang, A.M., Barriger, T.K., and Wesolowski, D.P. (1991). *Intracranial gamma mimicking a tuber cinereum tumour*. În: *Computerised Medical Imaging and Graphics* 15, 57-60.
- Wilner, E. and Brody, J.A. (1968). *Prognosis of general paresis after treatment*. În: *Lancet* 2, 1370-1.



# 16. Bolile neuronului motor

M. DONAGHY  
(Traducerea: Sanda Nica)

## Introducere

Bolile neuronului motor sunt rezultatul pierderii selective a funcțiilor primului sau/și celui de-al doilea neuron motor care controlează motilitatea voluntară a membrilor sau a musculaturii bulbare. Termenul de "boală a neuronului motor" este mai adecvat descrierii unui grup de boli între care se poate face diagnostic diferențial; în trecut el a fost sinonim sclerozei laterale amiotrofice, cea mai gravă dintre aceste afecțiuni. Diagnosticul corect este esențial pentru a putea avertiza pacientul asupra prognosticului, pentru identificarea acelor boli cu determinism genetic și pentru administrarea terapiei imunosupresoare pacienților cu sindroame de neuron motor periferic dobândite.

Tabelul 16.1. Clasificarea bolilor neuronului motor

Sindroame de neuron motor central și periferic
Scleroza laterală amiotrofică:
– sporadică (A, V)
– familială, cu debut la adult (*D), (A)
– familială, cu debut juvenil (*R), (C)
Sindroame de neuron motor periferic
Neuronopatia motorie proximală ereditară:
– forma acută infantilă (Werdnig-Hoffmann) (*R) (I)
– forma cronică a copilului (Kugelberg-Welander) (*R), (I, C)
– cu debut la adult (*R), (A)
– cu debut la adult (*D), (C, A)
Paralizia bulbară ereditară
– cu surditate (Brown-Violetto-van Laere) (*) (C, A)
– fără surditate (Fazio-Londe) (*R) (C)
Neuronopatia bulbo-spinală X-legată (*) (A, V)
Deficiența de hexosaminidază (*R) (C, A)
Neuronopatia motorie multifocală (A, V)
Sindromul postpolio (V)
Sindromul postiradiere (A, V)
Atrofia musculară spinală ce afectează un membru, focală sau segmentală (A)
Sindromul de neuron motor central
Scleroza laterală primară (A, V)
Paraplegia spastică ereditară (*D), (A, V)
Lathyrism (A)

\* Boli ereditare: D = dominante; R = recesive

Vârsta de debut: I = prima copilărie; C = copilărie; A = adult (15–50 ani); V = vârstnici (peste 50 ani).

În practică, diagnosticul diferențial necesită o clasificare clinică și electrofiziologică a bolilor care pot afecta neuronul motor central, periferic sau pe ambii. Această diferențiere anatomică se mărește cu vârsta de debut, cu gradul de invaliditate și cu incidența familială (tabelul 16.1). Sensibilitatea și funcțiile cognitive nu sunt afectate în bolile neuronului motor.

Semnele clinice de afectare a neuronului motor periferic constau în amiotrofii, fasciculații și deficit motor flasc. Reflexele osteotendinoase sunt adesea păstrate până la denervarea masivă sau transformarea fibroasă a mușchiului afectat. Fasciculațiile sunt mișcări ușoare în interiorul unui mușchi, care sunt

insuficiente pentru producerea mișcării; electromiografia arată că ele corespund unor descărcări simultane ale tuturor fibrelor musculare ce formează o unitate motorie. Studiile conducerii nervoase exclud o neuropatie periferică (vezi capitolul 17). Electromiografia ajută la diferențierea unei denervări de o miopatie (vezi capitolul 2.5). Biopsia musculară este adesea necesară pentru excluderea unei miopatii, mai ales în cazul sindroamelor ce determină deficit motor proximal progresiv.

Afectarea neuronului motor central determină apariția spasticității, clonusului, răspunsului plantar în extensie și deficit motor. Reflexele cutanate abdominale sunt adesea nemodificate în bolile neuronului motor central. Aceasta contrastează cu absența lor în afectări medulare prin tumori, compresii sau boli demielinizante. Controlul sfincterian și funcția sexuală sunt în mod normal conservate în bolile neuronului motor, chiar dacă deficitul de forță al musculaturii trunchiului și abdomenului fac evacuarea lentă și dificilă.

În marea majoritate, bolile neuronului motor sunt incurabile și, de aceea, tratamentul are rolul de a minimaliza diversele invalidări. Malnutriția datorată disfagiei poate fi prevenită prin alimentare pe sondă nazogastrică sau gastrostomă. Deficitul musculaturii respiratorii poate fi compensat prin forme variate de respirație asistată, incluzând presiunea pozitivă continuă în căile aeriene prin mască facială. Spasticitatea de la nivelul membrilor poate fi diminuată cu baclofen, dantrolen sau diazepam. Scaunele cu roțile sau dispozitivele pentru membrele superioare pot ajuta la depășirea deficitelor funcționale ale membrilor. Aparatura electronică de comunicare este utilă celor cu un limbaj incomprehensibil. Amitriptilina poate ajuta la diminuarea labilității emoționale a pseudobulbarilor. Modificări casnice și la locul de muncă pot permite pacientului să fie independent în ciuda invalidărilor.

## Sindroame de neuron motor central și periferic

### Scleroza laterală amiotrofică

Scleroza laterală amiotrofică are o răspândire generală, cu o incidență de 1–1,5 la 100 000 locuitori și o prevalență de 4–6 la 100 000. Este mai frecventă la bărbați, iar incidența crește o dată cu vârsta; este o boală puțin obișnuită înainte de a cincea decadă de viață. Cauzele formelor obișnuite sporadice ale sclerozei laterale amiotrofice nu se cunosc. Incidența sa este mai crescută în zonele Pacificului de vest, în special în insula Guam și peninsula japoneză Kii, unde debutează la adulți tineri și se poate asocia cu demență și parkinsonism. Transmiterea autosomal dominantă este evidențiată la circa 5% dintre pacienții cu scleroză laterală amiotrofică instalată la adulți și se asociază uneori cu o mutație a genei superoxid dismutazei. Are tendința de a debuta la adultul tânăr și se poate însoți de simptome senzitive minore. În Africa de Nord a fost descrisă o formă juvenilă rară, autosomal recesivă de scleroză laterală amiotrofică, cu afectare predominant bulbară.



## Patologie

Motoneuronii sunt distruși în zonele afectate clinic ale măduvei și bulbului. Neuronii restanți pot avea incluzii citoplasmice (corpusculi Bumina) și acumulări de neurofilamente proximal, la nivelul axonilor (sferoizi). Numărul celulelor Betz din cortexul motor scade, iar tracturile piramidale degenerază. Se afirmă tot mai mult că și alți neuroni pot fi afectați în boala neuronului motor, chiar dacă acest lucru nu este totdeauna evident clinic. Pot fi afectați neuronii senzitivi periferici și neuronii columnelor Clarke și până la 10 % dintre pacienți pot dezvolta demență medie, adesea de tip frontal. Studii recente dovedesc că scleroza laterală amiotrofică este fie o afecțiune neurodegenerativă în care motoneuronii reprezintă esența bolii, fie se asociază, în unele cazuri, cu alte degenerescențe neuronale. Totuși, pentru diagnosticul clinic precoce al sclerozei laterale amiotrofice se iau în considerare doar manifestările pur motorii.

## Semne clinice

Inițial, pacientul are fie semne bulbare, fie spinale, deși, pe măsură ce boala avansează, se întâlnesc ambele tipuri de simptome.

Forma bulbară determină disfagie, disfonie și aspirația alimentelor datorată deficitelor de forță la nivelul limbii, faringelui și laringelui. Limba este atrofiată, lipsită de forță, cu fasciculații, mișcările palatului sunt reduse și forța tusei este diminuată datorită paraliziei corzilor vocale. Această paralizie bulbară este în mod obișnuit asociată sau chiar precedată de o afectare pseudobulbară variabilă. Limba este spastică și imobilă, vorbirea este disfonică și există instabilitate emoțională, cum ar fi râs sau plâns necontrolat. Afectarea funcției respiratorii poate să apară datorită deficitului musculaturii intercostale și diafragmului; mai rar, în scleroza laterală amiotrofică, apare dispneea. Deficitul diafragmului poate fi evidențiat clinic observând retragerea abdomenului superior în loc de bombarea sa în a doua jumătate a inspirației. Mai mult, capacitatea vitală este substanțial redusă în clinostatism, comparativ cu ortostatismul, deoarece greutatea hepatică nu mai ajută la coborîrea diafragmului.

Forma spinală de scleroză laterală amiotrofică se însoțește adesea de amiotrofii și deficit motor distal al unui membru, și frecvent asociază deficitul distal al unui membru superior cu cel distal de la nivelul unui membru inferior. Afectarea asimptomatică a celui alt membru este adesea evidențiable prin examenul clinic. Este important pentru diagnostic să se evidențieze asocierea semnelor de neuron motor central și periferic la cel puțin două membre. Fasciculațiile generalizate, clonusul sau hiperreflexivitatea osteotendinoasă sunt semne importante. Cu timpul, membrele devin neutilizabile prin denervarea progresivă. Pacienții devin dependenți de un scaun cu roțile sau imobilizați la pat, sunt incapabili să-și folosească brațele pentru autoîngrijire sau alimentație. În ciuda poziției culcate îndelungate, apariția escarelor nu este frecventă, deoarece reglarea circulației tegumentare și a secrețiilor nu este afectată. Controlul sfincterian nu este modificat, deși, ca urmare a imobilizării și a slăbirii centurii abdominale, pot apărea tulburări de tranzit intestinal.

## Prognostic

Scleroza laterală amiotrofică are caracter progresiv, atât în ceea ce privește severitatea cât și în privința extinderii musculaturii afectate. Decesul survine în mod obișnuit ca urmare a

tulburărilor respiratorii prin sufocare sau pneumonie de aspirație; malnutriția contribuie și ea. Supraviețuirea medie de la primul simptom, la cei cu afectare bulbară este de aproximativ 20 luni, cu supraviețuire de peste 5 ani de doar 5%. Diagnosticul diferențial cu neuronopatia bulbospinală X-legată trebuie luat în considerare în aceste situații de supraviețuire mai îndelungată. Media de supraviețuire pentru cei cu formă spinală este de aproximativ 29 luni, cu aproape 15% supraviețuire de 5 ani. Deși a fost descris un sindrom subacut și reversibil asemănător sclerozei laterale amiotrofice, acesta este atât de rar, încât nu poate influența prognosticul formei comune.

## Diagnosticul diferențial și investigațiile

Diagnosticul de scleroză laterală amiotrofică este, de obicei, evident de la examenul clinic. Adesea, doar examenele electrofiziologice sunt necesare pentru confirmarea degenerării, pentru a exclude o posibilă miopatie curabilă sau o neuropatie demielinizantă. Uneori, afectarea neuronului motor central nu poate fi demonstrată clinic, mai ales la pacienții fără semnul Babinski, datorită unei degenerări severe a extensorului propriu al halucelui. Aceste cazuri pot fi elucidate prin măsurarea conducerii centrale motorii după stimularea electromagnetică a creierului. Dacă pacientul se prezintă cu o combinație între denervare la nivelul membrului superior și semne de neuron motor central la membrele inferioare, trebuie investigat canalul spinal cervical cu ajutorul rezonanței magnetice sau mielografiei, pentru a exclude o leziune compresivă, cel mai adesea o radiculomielopatie spondilozică.

Problemele de diagnostic diferențial ale sclerozei laterale amiotrofice sunt puse în general de alte boli ale neuronului motor. Lipsa afectării neuronului motor central duce la alte posibilități de diagnostic diferențial. Sindromul postpoliomieltic se datorează unei deteriorări lente la nivelul membrilor sau a funcțiilor bulbare, la câteva decenii după poliomielita acută. Neuronopatia bulbospinală X-legată are o progresivitate mai lentă decât scleroza laterală amiotrofică; grimasele constau, de obicei, din contracții caracteristice la nivel facial inferior, ginecomastia, diabetul zaharat sau conducere nervoasă senzitivă modificată sunt adesea evidențiable; de asemenea, alți membrii de sex masculin din familie pot fi afectați. Neuronopatia apare de obicei insidios afectând în special brațele, se poate asocia cu paraproteinemie sau anticorpi antigangliozidici și poate determina diminuarea conducerii motorii sau bloc de conducere. Neuronopatia motorie proximală ereditară a adultului are o progresivitate foarte lentă, cu afectare precoce și simetrică a musculaturii proximale și afectare rară a celei bulbare.

## Dialogul medic-bolnav

Medicii și rudele sunt adesea tentate din compasiune să ignore față de bolnav diagnosticul de scleroză laterală amiotrofică. Dacă pacienții depistează acest complot, își pierd încrederea într-un moment când amenințarea decesului nu este departe, iar relațiile bazate pe încredere au o valoare inestimabilă. Când li se dă posibilitatea, pacienții arată că doresc să știe numele bolii, evoluția și pot dori detalii despre modul de deces. Desigur, trebuie să se răspundă cinstit la întrebări, deși uneori este preferabil, în anumite etape, să se discute cu soțul/soția, pentru a diminua impactul negativ asupra psihicului bolnavului. O dată diagnosticul spus, medicul trebuie să specifice particularitățile prezentate de pacientul cu scleroză laterală amiotrofică înainte ca acesta să fie demoralizat de informațiile sumare pe care și le poate procura din diverse cărți.



### **Tratament**

În scleroza laterală amiotrofică nu există nici un tratament eficace. Totuși, se pot face multe pentru depășirea invalidităților și ușurarea suferințelor cu ajutorul unei echipe de îngrijire formată din logoped, psihoterapeut, terapeutul profesional, sociolog și medic. Asociația pentru Bolile Neuronului Motor este adesea utilă în procurarea materialelor necesare. Disfagia gravă este tratată prin gastrostomă percutană. Este util ca pacientul sau ajutorul lui să poată folosi bine membrele superioare și să nu prezinte tulburări de vedere pentru a putea schimba la domiciliu pungile cu substanțe nutritive. Dacă vizualizarea deglutiției arată că disfagia se datorează unui spasm cricofaringian, poate fi utilă secționarea mușchiului cricofaringian. Tulburările de limbaj pot fi depășite cu ajutorul unor dispozitive computerizate de comunicare, acționate prin modalități adecvate, cum ar fi apăsarea, suflarea, înclinarea capului, în raport cu musculatura rămasă puternică. Decizia în privința instituirii respirației asistate pune probleme complexe practice și etice. Pacienții cu deficit diafragmatic și dispnee nocturnă pot fi ajutați de presiunea pozitivă continuă în căile aeriene, obținută cu ajutorul unei măști. Rar se recomandă intubația endotraheală și ventilația într-o afecțiune cu deficite generalizate și ireversibile.

### **Sindroamele de neuron motor periferic**

Aceste forme de boală a neuronului motor au în general un caracter mult mai benign decât scleroza laterală amiotrofică. Aici sunt incluse bolile descrise înainte ca atrofia musculară spinală și atrofia musculară progresivă. Diagnosticul diferențial între sindroamele de neuron motor periferic este legat în special de vârsta apariției, caracterele deficitului și un eventual istoric familial.

#### **Neuronopatia motorie proximală ereditară**

##### **Forma acută infantilă**

##### **(Boala Werdnig – Hoffmann)**

Aceasta este una dintre cele mai comune boli autosomale recesive fatale ale copilului. Frecvența bolii, de aproximativ 1:25 000 în Anglia, rezultă dintr-o frecvență a genei de 1:160. Înainte de 6 luni, sugarii devin inactivi, lipsiți de forță, hipotoni, se alimentează prost, iar achizițiile motorii sunt extrem de lente. Pot prezenta malformații congenitale ale membrelor și, privind retrospectiv, mișcările fetale pot fi adesea absente sau rare. Pot avea deficit lingual și fasciculații la nivelul limbii. Controlul de poziție a extremității cefalice este dificil, iar lipsa reflexivității și a mișcărilor proximale adecvate ale membrelor conferă copilului o poziție de "broască". Mișcările respiratorii sunt diminuate, cu afectarea marcată a musculaturii intercostale. Jumătate dintre sugari mor până la 6 luni și aproape toți până la 18 luni, în general ca urmare a complicațiilor pulmonare.

##### **Forma cronică a copilului**

##### **(Boala Kugelberg – Welfander)**

Această formă poate debuta de la vârsta de sugar până la adolescență. Este tot autosomal recesivă, poate fi neomogenă genetic și poate debuta diferit în cadrul aceleiași familii. Poate fi asemănătoare bolii Werdnig-Hoffmann dacă debutează devreme,

dar are un caracter mai benign. Peste 90% dintre pacienți pot sta fără sprijin și pot merge la un moment dat, deși aceste achiziții pot fi ulterior pierdute. Afectarea limbii se întâlnește doar la jumătate dintre pacienți, iar o disfagie marcată este neobișnuită. Unii pacienți prezintă insuficiență respiratorie ca urmare a afectării musculaturii intercostale. Deficitul motor proximal de la nivelul membrelor are o progresivitate lentă și se poate stabiliza spontan. Cei cu deficite motorii severe precoce pot prezenta malformații secundare vertebrale și articulare. Prognosticul variază, deși supraviețuirea spre vârsta medie este frecventă. Este important, deși inițial dificil, să se diferențieze cei cu debut precoce și fără un istoric familial de boală Werdnig-Hoffmann.

### **Formele adultului**

Forma autosomal recesivă a adultului debutează între 15 și 60 de ani, cu maximum de frecvență în decada a patra. Se instalează un deficit motor proximal lent progresiv la nivelul membrelor, dar numai în decadele a șasea sau a șaptea poate să apară imposibilitatea mersului. Speranța de viață este doar ușor redusă. Poate fi afectată și musculatura distală; reflexele osteotendinoase sunt în general absente, dar afectarea bulbară este neobișnuită. Absența semnelor de neuron motor central și a afectării bulbare și, în special, progresivitatea lentă o diferențiază de scleroza laterală amiotrofică.

Formele autosomale dominante sunt rare și se împart în două tipuri, cu debut în copilărie și, respectiv, la adultul tânăr. Deficitul la nivelul membrelor este predominant proximal, poate să apară afectarea bulbară, deși aceasta este neobișnuită. Forma juvenilă se poate stabiliza în adolescență și mersul rămâne posibil până la vârste mai înaintate. Formele adultului se însoțesc de mai multe inabilități. Absența semnelor de neuron motor central diferențiază această formă de scleroza laterală amiotrofică.

#### **Neuronopatia bulbospinală recesivă X-legată (sindromul Kennedy)**

Această afecțiune apare doar la bărbați, cu debut în decadele a treia până la a cincea de viață. Se datorează unei mutații ce determină creșterea lungimii secvențelor CAG la nivelul genei receptoare androgene. Testele diagnostice actuale se bazează pe analiza genetică moleculară. În general, deficitul motor afectează inițial musculatura centurii scapulare sau pelviene, iar simptomele bulbare nu sunt uneori prezente mai devreme de 20 ani sau nu apar deloc. Fasciculațiile sunt în mod obișnuit vizibile la nivelul membrelor, limbii și musculaturii faciale. Caracteristic, contracția musculaturii bărbiei se face prin strângerea buzelor sau grimase. Deficitul este doar lent progresiv. Majoritatea pacienților supraviețuiesc până în decada a șaptea sau a opta, cu excepția cazurilor când afectarea bulbară este deosebit de gravă. Boala este uneori greșit diagnosticată ca scleroză laterală amiotrofică, până când se sesizează evoluția neobișnuit de lentă. Spre deosebire de scleroza laterală amiotrofică, nu apar semne de neuron motor central, pacienții prezintă ginecomastie, diabet zaharat și nu există potențiale de acțiune ale nervilor senzitivi.

#### **Deficiența de hexosaminidază**

Gangliosidoza GM<sub>1</sub> autosomal recesivă determină multiple aspecte neurologice, uneori ca sindrom de neuron motor pur, datorat afectării neuronului motor periferic și, mai rar, a celui central. Frecvent se asociază și alte deficite neurologice, cum ar fi



ataxia cerebeloasă sau demența. Determinarea hexosaminidazei se face doar acelor pacienți cu debut precoce al unor tulburări neobișnuite de neuron motor, în special la evreii Ashkenazi.

### Paralizia bulbară ereditară

Sindromul Brown-Violetto-van Laere apare la adolescenți cu surditate senzorieurală bilaterală, urmată după câțiva ani de deficit motor bulbar, facial, al membrelor și uneori al musculaturii respiratorii. Boala Fazio-Londe este o paralizie bulbară a copilului, fără surditate, la care afectarea musculaturii respiratorii poate determina decesul în câțiva ani. În general are caracter autosomal recesiv.

### Neuronopatia motorie focală sau segmentală ce afectează un membru

Această afecțiune este cunoscută și ca atrofie musculară spinală cronică asimetrică sau focală. Deși majoritatea cazurilor descrise provin din Japonia și Asia, boala poate fi întâlnită oriunde în lume. În general, apare sporadic la bărbați tineri. Debutul este cu deficit motor la o mână sau un antebraț. Boala progresează net în primii 2 ani, fie înainte de a se stabiliza, fie de a se instala o progresie lentă. Inițial poate fi diagnosticată ca scleroză laterală amiotrofică, dar afectarea neuronilor motori centrali sau bulbari nu apare și extinderea la alte membre nu este frecventă. Este necesară studierea conducerii nervoase pentru a elimina o posibilă neuropatie compresivă sau o neuropatie motorie multifocală cu bloc de conducere. Examinarea RMN a măduvei cervicale poate decela o cavitate siringomelică sau alte boli ale măduvei.

### Sindromul de neuron motor postiradiere

Poate să apară după luni sau ani de la o iradiere a măduvei toracale sau lombare făcută pentru tumori testiculare sau limfoame. În general, sunt afectate ambele membre inferioare, mai rar unul singur, dar sunt respectate sfincterele și sensibilitatea. În plexopatia de iradiere nu apar dureri iar electrofiziologic nu se evidențiază descărcări miokimice sau potențiale de acțiune senzitive anormale. Se exclude recurența tumorilor prin imagistica normală a plexului lombosacrat și a cozii de cal, precum și, pe plan clinic, prin absența durerilor.

### Sindromul postpoliomieltic

Un deficit motor lent progresiv poate afecta, după mai bine de douăzeci de ani, musculatura deja afectată de o poliomieltă acută paralizantă. Deși afectează în principal membrele, aproximativ jumătate dintre pacienți prezintă tulburări respiratorii moderate sau disfație. Deteriorarea lentă, lipsa afectării neuronului motor central și mai ales istoricul pot ajuta la diferențierea sindromului postpoliomieltic de scleroza laterală amiotrofică. Electromiografia evidențiază unități motorii gigante tipice de reinervare întinsă în timpul refacerii după poliomieltă acută.

### Neuropatia și neuronopatia motorie multifocală

Pacienții cu această suferință pot avea oricând în viața adultă un deficit motor multifocal și lent progresiv pentru circa 20 ani. Aspectul clinic este foarte diferit. Cea mai afectată este

musculatura distală a membrelor, adesea asimetric. Primele și cele mai severe simptome apar la nivelul brațelor. Absența reflexelor este limitată la nivelul musculaturii afectate. Din punct de vedere neurofiziologic există o mare variabilitate, mergând de la denervarea musculară, până la blocul multifocal de conducere al nervilor motori și, uneori, o neuropatie pur motorie, periferică, difuză, demielinizantă. Anticorpii serici antigangliozidici GM<sub>1</sub> se evidențiază la cel puțin jumătate dintre pacienți, dar nu au o semnificație patogenică dovedită. Prezența acestor anticorpi a fost considerată specifică până au fost evidențiați și în alte boli neurologice. Adesea apare paraproteinemie, în particular IgG. Aceste neuropatii motorii în general au un caracter lent progresiv, uneori evoluează în trepte și, ocazional, pot apărea remisiuni spontane. Este importantă depistarea subgrupelor de pacienți cu bloc de conducere motorie multifocală sau cu neuropatie demielinizantă difuză, deoarece ei pot beneficia de terapia imunopresoare. Deși ciclofosfamida se dovedește utilă, ea este folosită doar pentru pacienții cu deficite severe sau scădere progresivă a forței. Terapia cu doze mari de imunoglobuline umane intravenos poate duce la ameliorări spectaculoase temporare. Din păcate, neuropatia motorie multifocală nu este ameliorată de terapia steroidiană care poate chiar precipita agravările ulterioare.

### Sindroamele de neuron motor central

Sindroamele de neuron motor central sunt cele mai rare forme ale bolilor neuronului motor. Pot fi luate în considerare doar după ce imaginile de rezonanță magnetică exclud boli structurale sau demielinizante la nivelul măduvei, foramenului magnum sau a creierului. În general, în bolile neuronului motor central, spasticitatea este adesea severă, dar, din nefericire, medicația antispastică este aproape lipsită de eficacitate. Rar, pot fi întâlnite sindroame de neuron motor central asociate sifilisului, bolii Lyme și infectări cu HTLV-1.

### Scleroza laterală primară

Această formă rară și sporadică de boală a neuronului motor debutează în jurul vârstei de 50 ani și are o progresie lentă de aproximativ 15 ani. Semnele clinice sunt în totalitate datorate degenerării neuronilor motori centrali destinați măduvei sau motoneuronilor bulbari. Spasticitatea și deficitul motor încep în general insidios la nivelul membrelor inferioare și au un caracter ascendent, în final afectând musculatura bulbară. Mai rar, pacienții prezintă dizartrie izolată sau simptome de paralizie pseudobulbară. Labilitatea emoțională pseudobulbară este adesea chinuitoare pentru acești pacienți, datorită funcțiilor lor cognitive normale și adesea răspunde bine la tratamentul cu amitriptilină. Funcția vezicală este în general păstrată, cel puțin până în stadiile finale. Electromiografia nu relevă denervarea musculară așteptată în formele de scleroză laterală amiotrofică în care predomină afectarea neuronului motor central. Imaginile RMN evidențiază atrofia cortexului motor al girusului precentral, reflectând pierderea neuronilor Betz unde își are originea tractul piramidal. Conducerea motorie centrală este net diminuată după stimularea electromagnetică a cortexului motor.

### Paraplegia spastică familială "pură", autosomal dominantă

Pot fi moștenite multe forme de parapareză spastică simetrică lent progresivă, cel mai adesea cu caracter autosomal dominant cu debut din decada a patra până în a șasea de viață.



Gradul de spasticitate a membrelor inferioare depășește adesea severitatea deficitului motor. Afectarea bulbară este foarte rară, iar funcțiile membrelor superioare sunt păstrate în ciuda unei grave afectări a membrelor inferioare. Boala este lent progresivă; poate rămâne asimptomatică la unii membrii din familie, putând fi evidențiată când se caută caracterul familial al bolii. Controlul sfincterian nu este afectat, dar poate să apară impotență sexuală.

### Lathirismul

Neurolathirismul este o parapareză spastică datorată ingestiei regulate de mazărice (lîntea praturii sau *Lathyrus sativus*) timp de câteva luni. Este endemică în unele zone ale Indiei și poate fi epidemică în timpuri de foamete. Pacienții au o parapareză spastică, atât subacută cât și cronică, cu mers caracteristic forfecat, în care greutatea este preluată mai ales de către călcâie. O dată instalată, boala nu este în general progresivă, dar vindecarea este limitată sau nu se poate produce, chiar dacă încetează ingestia de mazărice.

### Bibliografie

- Cochrane, G and Donaghy, M. (1993). *Motor neuron disease*. În: *Neurological rehabilitation*, (ed. R.J. Greenwood, M.P. Barnes, T.M. MacMillan and C.D. Ward), pp. 571-85. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Gregory, R.P., Mills, K.R. and Donaghy, M. (1993). *Progressive sensory nerve dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective clinical and neurophysiological study*. În: *Journal of Neurology*, 240, 309-14.
- Donaghy, M. et al. (1994). *Pure motor demyelinating neuropathy: deterioration following steroid therapy and improvement with intravenous immunoglobulin*. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 57, (in press).
- Harding, A.E. (1993). *Inherited neuronal atrophy and degeneration predominantly of lower motor neurons*. În: *Peripheral neuropathy*, (3rd edn), (ed. P.J. Dyck, P.K. Thomas, J.W. Griffin, P.A. Low and J.F. Poduslo), Ch. 55, W.B. Saunders, Philadelphia.
- Howard, R.S., Wiles, C.M. and Loh, L. (1989). *Respiratory complications and their management in motor neuron disease*. În: *Brain* 112, 1155-70.
- La Spada, A.R., Wilson, E.M., Lubahn, D.B., Harding, A.E. and Fischbeck, K.H. (1991). *Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy*. În: *Nature* 352, 77-9.
- Ludolph, A.C., Hugon, J., Dwivedi, M.P., Schaumburg, H.H. and Spencer, P.S. (1987). *Studies on the aetiology and pathogenesis of motor neuron diseases. I Lathyrism: clinical findings in established cases*. În: *Brain* 110, 149-66.
- McShane, M. A., Boyd, S., Harding, B., Brett, E. M., and Wilson, J. (1992). *Progressive bulbar paralysis of childhood. A reappraisal of Fazio-Londe disease*. În: *Brain* 115, 1889-900.
- Olney, R. K., Aminoff, M. J., and So, Y.T. (1991). *Clinical and electrodiagnostic features of X-linked recessive bulbospinal neuronopathy*. În: *Neurology* 41, 823-8.
- Pestronk, A., et al. (1990). *Lower motor neuron syndromes defined by patterns of weakness, nerve conduction abnormalities, and high titres of antiglycolipid antibodies*. În: *Annals of Neurology* 27, 316-26.
- Pringle, C. E., Hudson, A. J., Munoz, D.G., Kiernan, J. A., Brown, W. F., and Ebers, G. C. (1992). *Primary lateral sclerosis. Clinical features, neuropathology and diagnostic criteria*. În: *Brain* 115, 495-520.
- Rosen, D. R., et al. (1993). *Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis*. În: *Nature* 362, 59-62.
- Sobue, I., Saito, N., Iida, M., and Ando, K. (1978). *Juvenile type of distal and segmental muscular atrophy of upper extremities*. În: *Annals of Neurology* 3, 429-37.
- Sonies, B. C. and Dalakas, M.C. (1991). *Dysphagia in patients with the post-polio syndrome*. În: *New England Journal of Medicine* 324, 1162-7.
- Tandan, R. and Bradley, W. G. (1985a). *Amyotrophic lateral sclerosis: Part 1. Clinical features, pathology, and ethical issues in management*. În: *Annals of Neurology* 18, 271-80.
- Tandan, R. and Bradley, W. G. (1985b). *Amyotrophic lateral sclerosis: Part 2. Etiopathogenesis*. În: *Annals of Neurology* 18, 419-31.



# 17. Neuropatia periferică

P.K. THOMAS

(Traducerea: Sanda Nica)

## Considerații fiziopatologice

Nervii periferici sunt formați din fascicule de axoni mielinizați sau nemielinizați, care își au corpul celular în coarnele anterioare, ganglionul dorsal sau în ganglionul vegetativ. Fasciculele sunt înconjurate de o teacă lamelată, perinervul, care este o barieră ce separă compartimentul intrafascicular sau endoneural de țesutul extracelular. Trunchiurile nervoase periferice sunt formate în general din câteva fascicule delimitate de principala tunică conjunctivă epineurală. Vasele de nutriție sunt în legătură cu o rețea anastomotică longitudinală de arteriole și venule din epinerv. Aceasta comunică prin vase perforante cu o rețea capilară anastomotică intrafasciculară longitudinală. Sistemul anastomotic este extrem de eficient: experimental, este greu să se producă ischemia trunchiurilor nervoase prin ligaturarea vaselor de nutriție. De aceea, apariția unei neuropatii ischemice implică o insuficiență vasculară întinsă. Există o barieră nerv-sânge, la nivelul nervilor periferici (exceptând ganglionii senzitivi și vegetativi) comparabilă cu bariera hemato-encefalică. Aceasta, alături de bariera de difuziune reprezentată de perinerv, reglează probabil compoziția lichidului celular din țesutul conjunctiv endoneural și, prin aceasta, mediul ionic al fibrelor nervoase.

Toate fibrele nervoase, mielinizate sau nu, sunt în contact strâns cu celulele satelite, celulele Schwann. Este cert că aceste celule constituie un suport metabolic pentru axoni, care adesea se întind la distanțe considerabile de perikarion. În fibrele mielinizate, segmentele de mielină provin din spiralarea membranei celulelor Schwann în jurul axonilor. Axonii sunt expuși la nivelul nodurilor Ranvier, care reprezintă întreruperi ale segmentelor de mielină adiacente. Conducerea în axonii nemielinizați se face prin propagarea unei unde continue de depolarizare, potențialul de acțiune, care migrează de-a lungul axolemei. În fibrele mielinizate, datorită rezistenței electrice mari a lipidelor din lamelele de mielină, generarea potențialului de acțiune este limitată la zona nodurilor Ranvier. Ca urmare, conducerea este saltatorie, sărind de la un nod la altul prin curenți locali ce traversează axonul și lichidul extracelular. Prin aceasta, viteza de conducere crește de la circa 1 m/s în axonii nemielinizați până la 60–70 m/s în fibrele groase mielinizate ale nervilor.

Majoritatea mecanismelor de sinteză din neuroni au loc în corpul celular. Materiale sintetizate sunt apoi transportate de-a lungul axonilor către terminațiile fibrelor printr-un sistem de transport activ. Aceasta implică un sistem rapid cu o viteză în jur de 400 mm/zi și un sistem lent în care proteinele structurale se deplasează cu 1–2 mm/zi. Sistemul este bidirecțional: în afara celor două fluxuri anterograde, există și un sistem retrograd de transport, inclusiv al factorilor neurotrofici, înapoi, din periferie către corpul celular. Sistemul retrograd este implicat în reglarea sintezei proteinelor în corpul celular și, probabil, transportă semnalul pentru cromatoliză care decurge din secțiunea transversală a fibrei nervoase.

Tulburările funcțiilor nervilor periferici pot fi clasificate în raport cu locul modificărilor primare. Bolile care duc la moartea neuronului în întregime, cu pierderea corpului celular și a axonului, sunt numite neuronopatii. Bolile care afectează în mod

selectiv axonii sunt numite axonopatii. Se poate pune în evidență o lezare selectivă a conducerii nervoase în intoxicații cu tetradotoxină care blochează canalele de sodiu la nivelul nodurilor. Axonopatiile pot fi focale sau generalizate. Axonopatiile focale apar ca rezultat al unor factori ca traumele sau ischemia. Întreruperea axonală duce la degenerescența walleriană dincolo de locul leziunii. Refacerea se realizează prin regenerarea axonală care este un proces lent: media regenerării axonale este de circa 1–2 mm/zi.

Axonopatiile generalizate determină adesea o degenerare selectivă a porțiunii distale a fibrelor, care apoi se extinde proximal. Axonii sunt afectați retrograd către corpul celular, fenomen ce se cunoaște sub numele de "die-back". Acest mod de evoluție este prezent în multe neuropatii toxice sau prin deficite nutriționale. Este posibil, în aceste cazuri, ca lezarea axonală să se datoreze interferenței enzimelor afectate în glicoliză și care asigură metabolismul energetic pentru mecanismul de transport axonal, fie deficienței fie inactivării cofactorilor. Deoarece enzimele sunt sintetizate de corpul celular și apoi transportate de-a lungul axonilor, cu cât distanța față de celulă este mai mare cu atât este mai probabilă apariția insuficienței metabolice. Aceasta constituie probabil cauza distribuției distale a multor astfel de neuropatii; cu cât axonii sunt mai lungi, cu atât ei sunt mai vulnerabili. Refacerea se realizează tot prin regenerare axonală. În multe axonopatii distale care afectează sistemul nervos periferic, nu apare doar degenerarea porțiunii distale a axonilor motori și senzitivi din periferie, ci și o degenerare a porțiunii terminale a axonilor centrali derivați din celulele ganglionului rădăcinii dorsale. Ca urmare, degenerarea se poate întâlni în regiunile rostrale ale coloanelor posterioare. Acest proces este cunoscut ca axonopatie distală centro-periferică. Neuropatia datorată iminodiproprio-nitrilului blochează sistemul de transport axonal lent și duce la umflarea porțiunii proximale a axonilor, care conțin agregate de neurofilamente (axonopatie proximală).

Alte neuropatii afectează primar mielina, fie direct, fie prin interferența cu funcțiile celulelor Schwann. Urmarea este o demielinizare selectivă cu o păstrare relativă a integrității axonale. Aceasta se poate limita la nodurile Ranvier (demielinizare paranodală) sau afectează întregul segment internodal (demielinizare segmentală), cu bloc de conducere consecutiv. Afectarea selectivă a mielinei poate apărea, de exemplu, ca rezultat al unui răspuns mediat celular asupra mielinei de către celulele mononucleare sensibilizate, aceasta fiind cea mai probabilă explicație a sindromului Guillain - Barré. Alt exemplu este în neuropatia difterică, unde demielinizarea este considerată a fi secundară interferenței cu metabolismul proteic al celulelor Schwann. O compresie locală poate determina o lezare selectivă a mielinei prin efectul mecanic, deși o presiune mai importantă poate determina o întrerupere axonală. În neuropatiile demielinizante difuze, distribuția efectelor clinice, ca și în axonopatiile distale, este adesea maximă la periferie. Probabil, acesta este un efect statistic: cu cât fibrele nervoase sunt mai lungi, cu atât mai probabil va apărea un bloc de conducere prin demielinizare regională.

Vindecarea după demielinizarea paranodală sau segmentală apare prin remielinizare. Inițial, mielina nou formată este subțire, ceea ce duce la o viteză de conducere anormal de redusă. Această



diminuare a vitezei de conducere poate fi localizată, de exemplu, în legătură cu defectele locale ale mielinei în neuropatiile compresive sau întinse ca în sindromul Guillain - Barré sau ca în neuropatiile demielinizante ereditare. În acestea din urmă, viteza de conducere motorie este diminuată uneori până la 10 m/s sau mai puțin.

În sfârșit, în alte neuropatii, fibrele nervoase pot fi secundar lezate prin procese ce afectează primar țesutul conjunctiv al nervilor sau vasa nervorum. De obicei, se întâlnește o combinație a demielinizării și pierderii axonale.

## Forme clinice de neuropatii

### Mononeuropatia, neuropatia multifocală și polineuropatia

Neuropatiile periferice se pot grupa în două categorii în raport de distribuția leziunilor. Prima categorie cuprinde leziuni ale nervilor periferici izolați sau ale rădăcinilor nervoase denumite mononeuropatii sau leziuni multiple izolate, denumite neuropatii "multifocale" (mononeuropatie multiplă sau "mononevrită multiplex"). Leziunile într-o neuropatie multifocală întinsă se pot suma și determină o tulburare simetrică, dar anamneza sau o examinare minuțioasă pot dovedi afectarea fiecărui nerv. Lezarea izolată sau leziunile multiple izolate ale nervilor periferici apar ca urmare a unor condiții ce determină distrugerii locale, cum ar fi lezarea mecanică, compresiunea nervilor, lezarea termică, electrică sau prin iradiere, cauze vasculare, granulomatoza, neoplaziile sau alte tipuri de infiltrații, tumorile nervoase.

În cea de-a doua categorie se întâlnesc leziuni difuze și simetrice ale nervilor, care sunt numite polineuropatii. Dacă acest proces afectează rădăcinile spinale sau/și rădăcinile spinale și trunchiurile nervoase periferice se folosește termenul de poliradiculopatie sau poliradiculoneuropatie. În general, polineuropatiile apar ca urmare a unor cauze ce acționează difuz asupra sistemului nervos periferic, cum ar fi: tulburările metabolice, agenții toxici, stări carentiale, unele cazuri de reacții imune. Lezarea izolată a unui nerv se poate suprapune uneori peste o polineuropatie simetrică, ca o consecință a unei leziuni compresive la pacienții imobilizați la pat. În anumite polineuropatii există o predispoziție către astfel de leziuni compresive.

## Simptomatologie

Scăderea de forță musculară sau parezele pot apărea atât ca urmare a blocului de conducere motorie, cât și datorită degenerării axonale. Blocul de conducere este asociat demielinizării, cu păstrarea continuității axonale (neurapraxia). Vindecarea poate să se producă prin remielinizare și poate fi rapidă și totală. Așa se întâmplă în leziunile nervoase localizate, cum ar fi "paralizia de sâmbătă noaptea" a nervului radial sau în polineuropatii mai întinse, ca polineuropatia acută idiopatică (sindromul Guillain - Barré). Dacă se produce întreruperea axonală, degenerarea axonilor apare dincolo de zona de întrerupere. Deficitul motor se însoțește de atrofi de denervare și de semne electromiografice de denervare. În cazurile reversibile, refacerea se produce prin regenerare axonală, care adesea este lentă și incompletă. Un mecanism important de refacere, în cazurile în care mușchiul este parțial denervat, este reinervarea fibrelor musculare denervate prin colaterale generate de axonii indemni.

În polineuropatiile generalizate, simetrice, deficitul motor și atrofiile au în general distribuție periferică, cu debut la membrele

inferioare. Aceasta determină imposibilitatea flexiei dorsale a piciorului și mers "stepat", în care pacientul își ridică anormal piciorul pentru a evita atingerea solului cu vârful acestuia. Afectarea membrelor superioare debutează cu deficit motor și atrofii la nivelul mușchilor mici ai mâinilor și, în general, scăderea de forță afectează mai întâi extensorii degetelor și ai pumnului și, ulterior, musculatura flexoare. Uneori, în polineuropatii apare o lezare simetrică a musculaturii proximale a membrelor, ca în sindromul Guillain - Barré, sau neuropatia porfirinică. Fasciculațiile datorate contracțiilor spontane ale unităților motorii izolate sunt în general caracteristice bolilor ce afectează celulele coarnelor anterioare, dar pot fi întâlnite în neuropatiile periferice, ca și crampele musculare. Tremorul postural, care afectează în special membrele superioare și seamănă cu cel esențial, poate fi întâlnit la pacienți cu polineuropatii demielinizante cronice cu viteză de conducere diminuată. Acest "tremor neuropatic" este mai frecvent întâlnit în neuropatia motorie și senzitivă ereditară de tip I, polineuropatia demielinizantă cronică inflamatorie și neuropatia paraproteinemică. O manifestare rară a neuropatiei periferice este apariția descărcărilor continue repetitive în fibrele nervoase motorii, care duc la apariția rigidității musculare sau "neuro-miotoniei" (sindromul Isaacs sau sindromul activității continue a unității motorii).

Absența reflexelor osteotendinoase se asociază frecvent neuropatiilor periferice și, în general, debutează la nivel achilean. În interpretarea semnelor clinice este important să ne amintim că reflexele achiliene pot să dispară la vârstnici, probabil ca urmare a unor modificări senile ale nervilor periferici.

Tulburările de sensibilitate și anestezia în polineuropatiile simetrice au o distribuție distală, ducând la afectarea specifică "în mănușă" și "în șosetă". Foarte rar se poate întâlni o formă proximală. Anestezia poate afecta toate tipurile de sensibilitate sau se poate limita la anumite tipuri de sensibilitate. Dacă tulburarea de sensibilitate este selectivă, se pot distinge două mari categorii. În prima categorie este afectată predominant sensibilitatea mioartrokinetică, vibratorie și pentru presiune, corespunzând afectării fibrelor nervoase mielinizate groase. Pierderea sensibilității posturale poate duce la ataxia senzorială a membrelor și la "pseudoatetoză", care constă în apariția unor mișcări involuntare, mai frecvent la nivelul degetelor și mâinilor, în special când pacientul ține brațele întinse cu ochii închiși. În a doua categorie de tulburare de sensibilitate este afectată predominant sensibilitatea termalgică, adesea asociată cu pierderea funcțiilor vegetative, corespunzând afectării axonilor mielinizați subțiri și nemielinizați. Neuropatiile periferice se pot complica cu "tulburări trofice". Cel mai important factor cauzator al acestora este pierderea efectului protector al senzației dureroase, care este urmată de ulcere atone sau pierderi întinse de țesut, mai ales la nivelul piciorului și al articulațiilor afectate.

Paresteziile sunt frecvent întâlnite în neuropatiile periferice. Acestea au în general caracter de furnicături (înțepături), dar pot atinge și sensibilitatea termică, adesea sub formă de arsură. Paresteziile pot fi accentuate de atingerea sau frecarea tegumentelor. Stimulii care în mod normal nu produc durere pot genera senzații neplăcute (alodinia), iar stimulii dureroși pot genera un răspuns anormal sau hiperpatic, în care stimulul, de exemplu o înțepătură, este resimțit anormal de puternic. Repetând stimularea în același loc, durerea se poate extinde și atinge o intensitate de nesuportat. Un simptom mai frecvent întâlnit în neuropatia uremică este cel al "picioarelor neliniștite" (sindrom Ekbom). Descrierea simptomelor este variabilă de la un bolnav la altul și ține de experiențele fiecăruia, dar întotdeauna sunt calmate de mișcarea picioarelor. Sindromul Ekbom poate să apară și în absența unei boli detectabile.



Polineuropatiile generalizate se pot acompania și de dureri spontane cu caracter continuu sau lancinant. În nevralgia trigeminală apar paroxisme severe ale durerii de tip lancinant, dar aici leziunea este localizată la nivelul sistemului nervos central. Cauzalgiea reprezintă un sindrom dureros particular, cel mai adesea urmând plăgilor împușcate ale nervului median, ale trunchiului inferior al plexului brahial sau ale nervului tibial. Este o durere persistentă, severă, adesea cu caracter de arsură, accentuată de stările emoționale. Simpatectomia poate ușura în mare măsură aceste cazuri.

Tuburările funcțiilor vegetative sunt uneori semnele cele mai proeminente în neuropatia periferică, cum ar fi sindromul Riley-Day, sau pot însoți alte manifestări și se pot întâlni atât în leziuni localizate ale nervilor periferici, cât și în neuropatiile generalizate.

### Diagnostic și investigații

Anamneza și examenul clinic pot evidenția tulburări ce afectează nervii periferici. Dacă este necesară, confirmarea diagnosticului se poate face prin studiul vitezei de conducere. Viteza de conducere se poate determina la nivelul fibrelor motorii și senzitive și se pot obține informații atât despre neuropatiile localizate, cât și despre cele generalizate. O diminuare severă a vitezei de conducere poate fi rezultatul unei demielinizări segmentale sau a conducerii nervoase în axonii regenerați de calibru mic după degenerare axonală.

Examenul LCR nu are o valoare deosebită în diagnosticul neuropatiilor periferice, deși creșterea proteinorahiei poate fi utilă în diagnosticul sindromului Guillain - Barré, ca și în unele neuropatii inflamatorii.

Biopsia nervoasă nu este decât rar necesară în diagnosticul neuropatiilor periferice, dar poate avea valoare în stabilirea etiologiei neuropatiilor, în special în cazul afectării vasa nervorum, țesutului conjunctiv nervos sau în tulburări de stocare.

## Nervii periferici

### Nervul frenic (C<sub>2-4</sub>)

Acest nerv inervează diafragma. Când diafragma este total paralizată, lipsește bombarea normală a porțiunii superioare a abdomenului în timpul inspirului sau este înlocuită de retractarea lui. Radiologic, paralizia poate fi evidențiată prin ascensionarea uni- sau bilaterală a diafragmului pe radiografia pulmonară și prin absența coborârii lui în inspir. Nervul frenic poate fi lezat în traiectul său cervical sau toracic prin răni, tumori, cum ar fi carcinomul bronșic sau este uneori afectat în neuropatia de plex brahial idiopatică (nevralgia amiotrofică).

### Nervul mușchiului dințat anterior (C<sub>5-7</sub>)

Mușchiul dințat anterior acționează ca fixator al scapulei, ținând-o lipită de peretele toracic când brațele exercită o presiune în față. Este implicat în mișcările de antepoziție ale umărului ca în fandările floretiștilor și în ridicarea brațului când scapula este basculată. Dacă există o paralizie izolată a dințatului anterior, în repaus, poziția scapulei este normală, dar aspectul de "scapula alata" devine evident dacă brațele exercită o presiune în față, împotriva unei rezistențe. Marginea vertebrală a scapulei, în special în porțiunea inferioară, rămâne la distanță de peretele

toracic. Nervul pentru mușchiul dințat anterior poate fi lezat în cazul rănilor penetrante, dar adesea se asociază cu leziuni de plex brahial. Poate fi lezat în traumatismul puternic al umărului. Deficitul la nivelul mușchiului dințat anterior este un semn obișnuit pentru neuropatia idiopatică de plex brahial (nevralgia amiotrofică) și nu este rar întâlnit ca leziune izolată fără o cauză aparentă.

### Plexul brahial

Plexul brahial poate fi lezat prin răni penetrante ale gâtului, în fracturi și luxații ale umărului și claviculei, ca rezultat al tracțiunii brațului, prin presiunea exercitată de un anevrism sau o coastă cervicală și de procese neoplazice.

### Leziunile prin tracțiune

Tracționarea brațului poate determina leziuni ale plexului însuși sau poate smulge rădăcinile spinale de la nivelul inserției lor în măduvă. Dacă rădăcinile sunt smulse, potențialele de acțiune senzitive vor fi conservate, dacă se înregistrează de la nivelul degetelor afectate, în ciuda anesteziei totale, și răspunsul histaminic va fi păstrat la nivelul tegumentelor lipsite de sensibilitate. Aceasta este urmarea faptului că fibrele nervoase sunt întrerupte proximal de ganglionul dorsal și de aceea axonii periferici ai sensibilității nu degenerază.

În elongațiile severe, adesea cauzate de accidente de motocicletă, întregul plex poate fi afectat. În deplasările forțate ale umărului în jos, ca atunci când cineva este împins înainte și umărul se izbește de un obstacol, doar partea superioară a plexului este lezată, la care contribuie rădăcinile nervilor C<sub>5</sub> și C<sub>6</sub>. Aceasta poate fi întâlnită și ca traumatism obstetrical prin tracționarea capului sau prin tracționarea trunchiului în prezentația pelvină (paralizia Erb) și rar la pacienți sub anestezie în timpul operațiilor sau la indivizi care cară rucsacuri grele. Lezarea selectivă a porțiunii inferioare a plexului, la care participă rădăcinile nervilor C<sub>8</sub> și T<sub>1</sub>, apare ca urmare a tracțiunii cu brațul în extensie, ca în încercarea de salvare prin agățare de o proeminență. Poate să apară și ca traumatism obstetrical, ca urmare a tracțiunii de un braț în extensie (paralizia Klumpke), dar este mai rară decât paralizia obstetricală de plex superior.

Lezarea selectivă a porțiunii superioare a plexului (rădăcinile C<sub>5</sub> și C<sub>6</sub> sau trunchiul cervical superior) duce la paralizia deltoidului, bicepsului, brahialului, brahioradialului și uneori a supraspinosului, infraspinosului și subscapularului. Dacă rădăcinile sunt smulse de la nivelul măduvei, vor fi afectați și romboizii, dințatul anterior, ridicătorul scapulei și mușchii scapuli. Brațul atârână, rotat intern din umăr, cu cotul extins și antebrațul în pronație, în "poziția de chelner". Abducția umărului și flexia cotului nu sunt posibile. Reflexul bicipital este abolit. Tulburarea de sensibilitate afectează zona laterală a umărului și brațului și marginea radială a antebrațului. Paralizia selectivă a plexului brahial inferior (C<sub>8</sub> T<sub>1</sub>) duce la paralizia tuturor mușchilor intrinseci ai mâinii cu deformarea în "gheară" a acesteia, deficit motor al degetului mic și flexorilor încheieturii pumnului și tulburări de sensibilitate de-a lungul marginii mediale a antebrațului și mâinii și al ultimelor două degete. Se poate asocia adesea paralizia cervicală a simpaticului, care determină apariția sindromului Horner.

Când rădăcinile sunt smulse de la nivelul măduvei, regenerarea este imposibilă și durerea spontană și netratabilă poate fi o sechelă importantă. Dacă leziunea este distală de ganglionul



rădăcinii posterioare, afectarea plexului brahial superior se recuperează mai bine decât cea de la nivelul plexului inferior. Intervenția chirurgicală rămâne încă o posibilitate terapeutică controversată. În paralizia Erb prin traumatism obstetrical, deficitul în abducția umărului și flexia cotului sunt adesea persistente, deși se menține doar o tulburare minoră de sensibilitate. Vindecarea completă se înregistrează la o treime din cazuri și ea este mai puțin probabilă în leziunile inferioare ale plexului sau în cele totale. Diagnosticul precoce și măsurile de reducere a riscului de contractură a articulațiilor sunt importante. Tratamentul chirurgical nu este util.

### Sindromul de apertură toracică

Rădăcinile nervilor cervical opt și toracal unu, care intră în compunerea plexului brahial, pot fi lezate printr-o coastă anormală sau, mai frecvent, printr-un țesut fibros care pornește de la a șaptea vertebră cervicală și se unește cu prima coastă. Deși structurile locale, cum ar fi tendonul scalenului anterior, pot fi implicate în producerea acestui sindrom, împărțirea în "sindrom de scalen anterior" și "sindrom de compresie costoclaviculară" nu se justifică. Artera subclavie poate fi lezată de coastele cervicale determinând dilatații anevrismale și simptome vasculare cum sunt sindromul Raynaud și fenomene embolice, dar apariția simultană a tulburărilor neurologice și a celor vasculare este rară.

Lezarea părții inferioare a plexului brahial duce la deficit motor și atrofii ale mușchilor mici ai mâinii, ale regiunii mediale a antebrăului și ale flexorilor degetelor. Uneori se poate asocia cu afectarea eminentei tenare, mimând până la un punct un sindrom de tunel carpian. Furnicăturile, durerea, paresteziile apar de-a lungul marginii interne a antebrăului și a mâinii, extinzându-se către degetele 3 și 4. Durerea poate fi provocată de purtarea unor greutatea în mână. Sindromul Horner poate fi un semn al leziunii. Studiul conducerii nervoase este util când există dificultăți de a diferenția un sindrom de coastă cervicală de o leziune de nerv cubital sau median, doar pe baza semnelor clinice. Îndepărtarea chirurgicală a coastei sau a țesutului fibros duce în general la dispariția durerii și paresteziilor, dar recăpătarea forței în mușchii mici ai mâinii este de mică importanță.

### Leziuni neoplazice

Tumorile se pot dezvolta local la nivelul plexului brahial, de exemplu neurofibromatoza din boala Von Recklinghausen (neurofibromatoza de tip I) sau neurinoamele solitare, sau plexul poate fi invadat de tumori ce se dezvoltă în alte structuri vecine. Din această a doua categorie, o cauză obișnuită de infiltrație a plexului brahial inferior este carcinomul apical pulmonar (sindromul Pancoast) care determină amiotrofii și deficit motor al mușchilor mici ai mâinii, ale zonei mediale a antebrăului și ale flexorilor degetelor, durere și hipoestezie la nivelul marginii mediale ale antebrăului și mâinii și paralizie a simpaticului cervical. Alte tumori care pot invada plexul brahial sunt: carcinomul de sân și limfomul malign ce afectează ganglionii limfatici cervicali.

### Nevralgia amiotrofică

Până la al doilea război mondial, această entitate nu a fost bine diferențiată de alte modificări paralizante însoțite de dureri ale umărului și brațului, cum ar fi comprimarea rădăcinilor prin hernie de disc. A fost descrisă în termeni diferiți, ca: "neuropatia

idiopatică de plex brahial" sau "nevrita brahială paralytică". Poate fi urmarea unor imunizări, mai ales administrarea de ser antitetanic, a unor operații, sau poate să apară fără o cauză decelabilă. Ocazional, neuropatia de plex brahial este întâlnită la mai mulți membri ai unei familii, sugerând o transmitere autosomal dominantă cu penetranță variabilă.

Boala debutează acut, cu durere intensă la nivelul umărului, care dispare complet în câteva săptămâni, deși poate să diminueze după câteva zile. Paralizia musculaturii centurii scapulare apare la una-două zile de la instalarea durerii, uneori extinzându-se și la nivelul brațelor sau al diafragmului. Poate fi uni- sau bilaterală și se poate asocia cu tulburare de sensibilitate. La un moment dat, pot fi afectați și mușchii distali ai membrului superior, ca și nervul frenic și uneori nervul laringeu recurent. LCR este întotdeauna normal. Electromiografic, în mușchii afectați se pune în evidență fenomenul de denervare, dar vindecarea este până la urmă satisfăcătoare. Nu toate cazurile se vindecă complet, iar uneori pot recidiva.

Caracteristicile afectării musculare și ale tulburărilor de sensibilitate sugerează o afectare a plexului brahial de tip polimorf. Este posibilă existența unei reacții imune, dar aceasta nu este demonstrată. Boala are aceeași evoluție dacă apare sau nu după o imunizare. Corticoterapia nu influențează nici durerea inițială și nici evoluția ulterioară.

### Neuropatia de plex brahial postiradiere

Lezarea plexului brahial poate fi o sechelă a radioterapiei pentru carcinom de sân sau pentru tumori ale gâtului. Simptomele apar în general la câțiva ani după tratament, dar nu este exclusă apariția lor nici după câteva luni. Poate fi dificil de diferențiat de o recidivă tumorală, dar neuropatia de iradiere este de obicei mai puțin dureroasă. Imaginile RMN pot fi utile.

### Nervul radial (C5-8)

Traiectul lung al nervului radial și poziția sa în vecinătatea humerusului îl fac deosebit de susceptibil la compresiunile externe. El este continuarea trunchiului posterior al plexului brahial. La nivelul brațului inervează tricepsul și mușchiul anconeus și tegumentele feței posterioare a brațului prin nervul cutanat brahial posterior. Teritoriul lateral al porțiunii inferioare a brațului este inervat de ramura cutanată brahială laterală inferioară, iar cel posterior al antebrăului de nervul antebrachial posterior. Ramurile musculare ale nervului radial inervează brahioradialul, lungul și scurtul extensor radial al carpului. Ramura superficială a nervului constituie terminația sa. Ea coboară de-a lungul marginii radiale a antebrăului și inervează tegumentele zonei dorsale a mâinii, policelui, indexului și degetului mijlociu. Ramura profundă inconjoară fața laterală a radiusului, trece prin mușchiul supinator pe care îl inervează și apoi inervează extensorul degetelor, extensorul degetului mic, extensorul ulnar al carpului și, uneori, scurtul extensor radial al carpului. Apoi se continuă cu nervul interosos dorsal, care se distribuie lungului abductor al policelui, lungului și scurtului extensor al policelui și extensorului indexului.

Nervul poate fi lezat în axilă, când paralizia afectează și tricepsul, ducând la imposibilitatea extensiei cotului. Cea mai frecventă formă de leziune este comprimarea lui în treimea medie a brațului pe planul osos al humerusului. Aceasta este cunoscută ca "paralizia de sâmbătă noaptea", când subiectul în stare de ebrietate adoarme cu brațul pe marginea scaunului. Tricepsul este respectat, dar brahioradialul, supinatorul și toți mușchii extensori



ai antebrațului sunt paralizați. Tulburarea de sensibilitate este limitată la nivelul feței dorsale a mâinii. De obicei, leziunea este un bloc total localizat de conducere (neurapraxie), așa încât nu apar amiotrofii și răspunsul muscular poate fi obținut prin stimularea nervului dincolo de nivelul leziunii. Vindecarea este completă în câteva săptămâni. Poate fi utilă o atelă ce fixează articulația pumnului, atunci când vindecarea întârzie. Uneori se poate asocia degenerarea axonală, astfel încât, electromiografia evidențiază denervarea, iar vindecarea este întârziată corespunzător.

Mulți mușchi care nu sunt dependenți de nervul radial au o activitate limitată când extensia degetelor și a pumnului este paralizată. Aceste deficiențe nu trebuie confundate cu paralizările altor nervi. Pensa mâinii este slabă datorită poziției cu pumnul în flexie, dar dacă se testează forța de flexie a pumnului și a degetelor cu mâna fixată în extensie, se constată că aceasta este normală. Mișcările de abducție și adducție a degetelor realizate de mușchii interosoși sunt, de asemenea, diminuate când încheietura mâinii este în flexie, dar forța este normală dacă activitatea acestor mușchi este testată cu mâna întinsă pe o masă.

Ramura profundă a nervului poate fi lezată distal de mușchiul supinator. Acest mușchi este evident respectat, împreună cu brahioradialul și extensorul radial al carpalului și nu apar tulburări de sensibilitate. Leziunea interosului dorsal determină deficitul abducției și extensiei policelui și extensiei indexului.

### Nervul axilar (C<sub>5,6</sub>)

Acesta este o ramură a trunchiului posterior al plexului brahial. Inervează deltoidul și mușchiul rotund mic și tegumentul de la nivelul deltoidului, prin nervul cutanat brahial lateral superior. Poate fi afectat în leziuni ale umărului și simptomul principal este imposibilitatea ridicării brațului la nivelul umărului. În trecut, leziunea lui se întâlnea la purtătorii de cârje ("paralizia de cârje").

### Nervul musculocutanat (C<sub>5,6</sub>)

Acest nerv este rar afectat singur, dar poate fi implicat în leziuni ale plexului brahial. Inervează coracobrahialul, bicepsul și brahialul și tegumentele zonei laterale ale antebrațului prin nervul cutanat antebrahial lateral. Flexia cotului este păstrată prin brahioradial, dar se face cu forță scăzută, iar sensibilitatea poate fi diminuată de-a lungul marginii radiale a antebrațului.

### Nervul median (C<sub>6-8</sub>T<sub>1</sub>)

Nervul median ia naștere din trunchiurile medial și lateral ale plexului brahial și coboară cu artera brahială de-a lungul brațului, intrând la nivelul antebrațului profund, în aponevroza bicepsului. Nu are ramuri musculare deasupra cotului. Inervează toți mușchii din loja anterioară a antebrațului, cu excepția flexorului ulnar al carpalului și a jumătății mediale a flexorului profund al degetelor. Principalul trunchi al nervului inervează mușchiul rotund pronator, flexorul radial al carpalului, lungul palmar și flexorul superficial al degetelor. Prin ramura interosoasă anterioară se distribuie și lungului flexor al policelui, porțiunii laterale a flexorului profund al degetelor și pătratului pronator. Principalul trunchi trece profund spre retinaculul flexorilor de la nivelul încheieturii mâinii și ramurile musculare recurente se distribuie scurtului abductor al policelui, opozantului policelui și contribuie la inervarea scurtului flexor al policelui. De asemenea,

inervează cei doi mușchi lumbricali laterali și tegumentul teritoriului lateral al palmei și cele trei degete și jumătate la nivelul palmar și zonele distale dorsale ale lor.

### Leziuni la nivelul antebrațului

Nervul median poate fi lezat la nivelul cotului sau comprimat la nivelul mușchiului rotund pronator. Neuropatia prin compresiune la nivelul porțiunii superioare a antebrațului, este neobișnuită. Rar, ramura interosoasă anterioară poate fi lezată izolat.

Leziunea completă a nervului median la nivelul cotului duce la paralizii mușchilor rotund pronator, flexorului radial al carpalului, lungului flexor al degetelor, cu excepția jumătății cubitale a flexorului profund, celei mai mari părți a musculaturii eminentei tenare și a celor doi lumbricali radiali. Pe scurt, există imposibilitatea flexiei indexului și falangei distale a policelui, flexia degetului mijlociu este dificilă, iar opoziția policelui este defectuoasă. Aspectul mâinii a fost descris ca "mâna simiană"; apare o deviație cubitală, indexul și degetul mijlociu sunt mai extinse decât în mod normal, iar policele se află în același plan cu celelalte degete.

Pronația este incompletă și dificilă. Pacientul încearcă să depășească acestea prin rotația întregului membru din urmă. Paralizia flexiei mâinii este mai evidentă dacă mișcarea se face împotriva unei rezistențe. Tendonul flexorului ulnar al carpalului iese singur în relief, iar mâna capătă o deviație cubitală. Flexia degetelor este bună la nivelul ultimelor două degete, deși este mai scăzută decât normal. Indexul nu poate face flexia, iar degetul mijlociu doar incomplet. Flexia în articulațiile metacarpo-falangiene este posibilă pentru toate degetele, inclusiv indexul și flexia în aceste articulații cu extensia articulațiilor interfalangiene este realizată de interosoși și lumbricali. Dacă se imobilizează falanga proximală a policelui, se constată că flexia falangei distale este abolită datorită paraliziei lungului flexor al policelui. Paralizia mușchilor tenari determină o abducție și o opoziție defectuoasă a policelui. Cu ajutorul abductorului, policele poate fi adus spre palmă, dar, cum primele trei degete nu pot face flexia iar policele nu face opoziția, este imposibilă efectuarea pencei medianului.

Tulburarea de sensibilitate apare la nivelul primelor trei degete și jumătate din inelar și zona laterală a palmei, dar apar și variații individuale. Există o anestezie aproape totală la nivelul celor două falange distale ale indexului și degetului mijlociu. Această tulburare de sensibilitate împreună cu deficitul motor fac aproape de nefolositor policele și indexul, iar paralizia de nerv median devine astfel cea mai importantă leziune de nervi periferici de la nivelul membrului superior.

Adesea apar modificări vasomotorii și trofice. Tegumentele în zona de distribuție a nervului median devin roșii, uscate și atrofici. Pulpa degetelor afectate este atrofiată, pot apărea ulcerații la vârful indexului. Unghiile pot fi albe și atrofici.

După secționarea completă a nervului la nivelul cotului, chiar în cazul unei neurorafii satisfăcătoare, vindecarea este lentă și foarte rar completă, în special în ceea ce privește inervația mâinii.

O consecință neplăcută a leziunii parțiale a nervului median la nivelul brațului sau antebrațului este cauzalgia. Aceasta apare cel mai adesea după răni împușcate. Durerea poate să apară după câteva ore până la 45 zile de la leziune. Durerea este severă și continuă, frecvent descrisă ca o arsură sau ca o usturime. Peste această durere se pot suprapune paroxisme provocate de atingerea



sau iritarea membrului superior și de factori emoționali. Se pot asocia tulburări vasomotorii sau sudorale. Tegumentele devin, în general, uscate, se descuamează, dar, hypersudorația poate fi de asemenea întâlnită. Pacientul adoptă o poziție de protecție a membrului, astfel încât pot apărea redori ale articulațiilor degetelor sau încheieturii mâinii, ca și modificări atroifice ale tegumentelor și țesutului subcutanat. Circa 80% dintre cazurile de cauzalgie sunt ușurate de simpatectomie. Netratată, durerea diminuează în luni sau ani de zile.

### Leziuni la nivelul pumnului

Poziția superficială a nervului median la nivelul încheieturii mâinii face ca acesta să fie expus lezării în cazul rănirilor prin cădere pe fereastră cu mâna întinsă sau în tentative de suicid. Poate fi lezat și în cazul celor care prin profesie exercită presiuni repetate la acest nivel.

Sindromul de tunel carpian se întâlnește în situația în care nervul median este comprimat în retinaculul flexorilor. Adesea, pacienții vin cu acroparestezii. Ele reprezintă senzații de furnicăături, înțepături sau arsuri la nivelul mâinii și degetelor, durerea iradiind uneori în antebraț, până la cot sau chiar mai sus, în umăr sau baza gâtului. Paresteziile sunt uneori limitate la primele degete, dar le pot afecta pe toate, dacă fibre provenind de la nervul median se distribuie și degetului cinci prin comunicarea cu nervul cubital la nivelul rețelei palmare. Crizele dureroase și paresteziile sunt mai frecvent nocturne și adesea trezesc pacientul din somn. Ele pot fi diminuate prin scuturarea mâinii. Mâna pare amortită și este de nefolosit dimineața la trezire, dar își revine după câteva minute de mișcare. Simptomatologia poate să reapară în cursul zilei după mișcare, sau în timp ce pacientul stă cu mâinile nemișcate. Aceste acroparestezii pot persista mulți ani fără să apară simptome de lezare a nervului median. La alți pacienți apare deficit motor al musculaturii tenare, în special pentru abducția policelui și se asociază cu atrofie a teritoriului lateral al eminentei tenare (fig. 17.1). Tulburările de sensibilitate pot să apară la nivelul vârfului degetelor inervate de median. Uneori, pacienții se prezintă cu simptome de deficit ale nervului median la nivelul mâinii, fără accese de acroparestezii sau semnele motorii și senzitive sunt descoperite incidental, în absența simptomelor, mai ales la vârstnici.

Simptomele sunt de obicei caracteristice. Dacă este necesară confirmarea în cazurile atipice, aceasta se obține prin studiul conducerii nervoase. La pacienții care prezintă crize frecvente de acroparestezii, simptomele pot fi provocate cu ajutorul unei manșete manometrice umflate în jurul brațului, la valori peste tensiunea arterială timp de două minute. Uneori, percuția deasupra canalului carpian evidențiază semnul Tinel sau simptomele pot să apară prin hiperextensia mâinii sau flexia ei prelungită (semnul Phalen).

Majoritatea cazurilor apar la vârsta medie adesea la femei obeze. La femeile tinere se asociază în general cu folosirea în exces a mâinii iar la bărbați poate să apară după activități neobișnuite care solicită mâna, cum ar fi zugrăvitul. În aceste cazuri, cauza este o tenosinovită a tendoanelor flexorilor. Poate să apară în tenosinovite tuberculoase ale încheieturilor mâinii sau în afectarea articulației pumnului din artrita reumatoidă. Poate să apară și ca o consecință a osteoartrozei carpiene, posibil legată de o fractură veche. Alte cauze predispozante sunt sarcina, mixedemul, acromegalia și infiltrarea retinaculului flexorilor în amiloidoza primară și ereditară.



Fig. 17.1. Amiotrofia tenară la un pacient cu sindrom de tunel carpian.

În cazurile în care deficitul de forță și amiotrofiile sau tulburările de sensibilitate sunt prezente când pacientul este văzut pentru prima oară, tratamentul trebuie să fie decompresia nervului prin secționarea retinaculului flexorilor. La pacienții care prezintă doar acroparestezii, la care cauza este probabil o tenosinovită a încheieturii mâinii, reducerea activității mâinii poate fi suficientă pentru dispariția simptomelor. Injectarea în canalul carpian de preparate cortizonice cu activitate îndelungată poate determina reducerea temporară a simptomelor. Imobilizarea încheieturii pumnului pentru reducerea mișcărilor în cursul zilei poate fi, de asemenea, utilă. Dacă simptomele persistă în ciuda măsurilor conservatoare, este indicată decompresiunea.

Majoritatea pacienților cu acroparestezii beneficiază de decompresie. În cazul pacienților cu tulburări de sensibilitate și hiperestezie cutanată, aceste simptome pot persista mult timp, iar dacă apare denervarea musculaturii tenare, vindecarea nu se mai produce.

### Nervul cubital (C<sub>7,8</sub> T<sub>1</sub>)

Acest nerv ia naștere din trunchiul medial al plexului, de obicei, și cu participarea trunchiului lateral. Coboară în partea medială a brațului, trece în jurul cotului prin șanțul cubitalului și intră în antebraț pe sub aponevroza dintre capătul humeral și cubital al mușchiului flexor ulnar al carpului. Apoi merge superficial față de flexorul profund al degetelor către încheietura mâinii și ajunge la nivelul mâinii printre osul piziform și cârligul osului cu cârlig, superficial de retinaculul flexorilor. După ce pătrunde în mușchii hipotenari, ramura sa profundă traversează palma și se termină la nivelul flexorului scurt al policelui.

La nivelul brațului pornesc ramuri pentru flexorul ulnar al carpului și porțiunea medială a flexorului profund al degetelor. La nivelul antebrațului, ramurile dorsale înconjoară cubitusul și se



distribuie tegumentelor teritoriului dorsal al mâinii, și medial al degetului cinci și jumătății mediane a degetului patru. La nivelul mâinii, o ramură superficială se distribuie scurtului palmar și tegumentelor zonei mediale a palmei și mediale a ultimului deget și jumătate din penultimul. Ramurile profunde, după ce inervează musculatura hipotenară, se distribuie interosoșilor, lumbricalilor trei și patru, adductorului policelui și unei părți din scurtul flexor al policelui.

### Leziuni la nivelul cotului

Paralizia completă prin leziunea la acest nivel, incluzând ramurile pentru flexorul ulnar al carpului și flexorul profund al degetelor, determină atrofie de-a lungul regiunii mediale a musculaturii flexoare a antebrăului. Apare un deficit de flexie a degetelor patru și cinci. Dacă porțiunea proximală a acestor degete este imobilizată, nu este posibilă flexia falangei distale. Când mâna este în flexie cubitală contra unei rezistențe, tendonul flexorului cubital al carpului nu este palpabil. Paralizia musculaturii hipotenare determină absența abducției degetului cinci. Paralizia interosoșilor și a celor doi lumbricali mediali determină deformarea "în gheară" a mâinii (fig. 17.2)

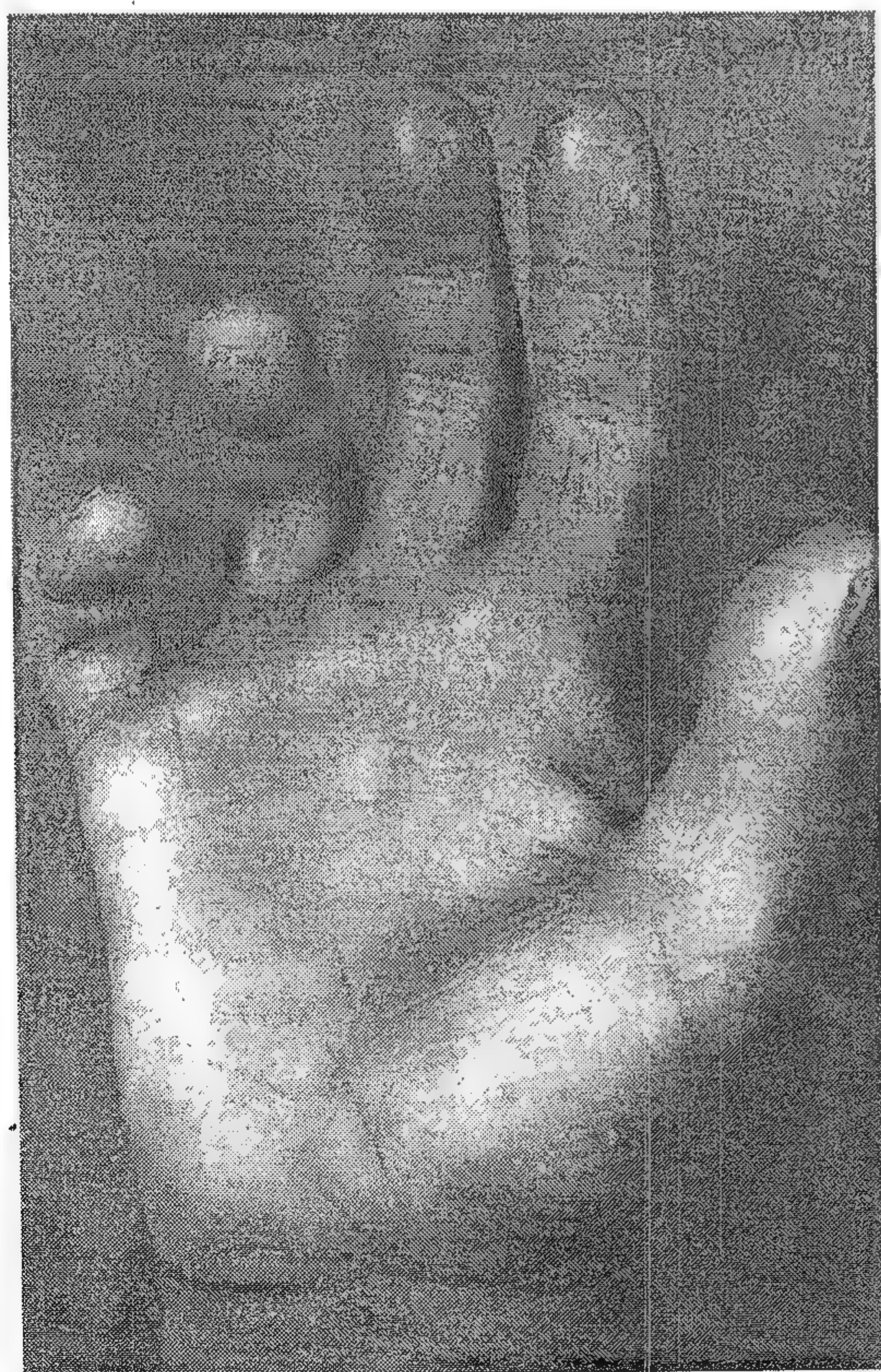


Fig. 17.2. Deformarea "în gheară" la un pacient cu leziune a nervului cubital.

Acțiunea acestor mușchi este de a face flexia degetelor la nivelul articulațiilor metacarpofalangiene, cu degetele în extensie la nivelul articulațiilor interfalangiene. În paralizia de nerv cubital, poziția degetelor este modificată în sens opus, adică în extensie la nivelul articulațiilor metacarpofalangiene și flexie la nivelul articulațiilor interfalangiene. Deși toți interosoșii sunt paralizați, deficitul se observă mai ales la ultimele două degete, deoarece lumbricali radiali inervați de nervul median sunt activi. Lungul extensor al degetelor, neavând opozant, extinde suplimentar articulațiile proximale, iar flexorul superficial al degetelor flectează articulațiile interfalangiene proximale.

La nivelul mâinii, apare atrofia musculaturii hipotenare, a interosoșilor și a zonei mediale a eminentei tenare. Mișcările de abducție-adducție ale degetelor sunt lipsite de forță, ca și adducția policelui extins spre palmă. Tulburarea de sensibilitate apare la nivelul feței dorsale și palmare a zonei mediale a mâinii, a degetului cinci și a jumătății mediane a degetului patru.

Nervul cubital poate fi lezat prin luxația sau fractura cotului sau prin comprimare la persoane care în mod obișnuit se sprijină pe coate. Compresia nervului cubital poate să apară la nivelul tunelului cubital, nervul trecând pe sub aponevroza dintre cele două capete ale flexorului ulnar al carpului. Aceasta apare mai ales la cei ce efectuează muncă manuală grea sau dacă există un unghi la nivelul cotului, cum ar fi după o fractură humerală supracondiliană prost consolidată ("paralizie cubitală tardivă"). Peretele medial al canalului cubital este format de articulația cotului; artroza cotului poate duce la procese osteofitice în tunel, care comprimă nervul. În sindromul de tunel cubital, nervul îngroșat este frecvent palpabil în șanțul ulnar și pe o mică distanță, mai proximal. Lezarea nervului cubital este frecventă în lepră. Aici, îngroșarea nervului are tendința să fie maximă la o mică distanță deasupra cotului.

Dacă nervul a fost supus unor compresii repetate la nivelul cotului, trebuie să se ia în considerare transpoziția chirurgicală înaintea epicondilului medial. Dacă nervul este comprimat în tunelul cubital, este suficientă decompresia prin secționarea aponevrozei.

### Leziuni la nivelul încheieturii pumnului sau la nivelul mâinii

Lezarea nervului la încheietura pumnului nu afectează ramura dorsală, astfel încât sensibilitatea pe fața dorsală a mâinii și degetelor este respectată. O leziune, chiar deasupra încheieturii pumnului, va duce la afectarea sensibilității doar în teritoriul palmar al mâinii și degetelor și deficit motor la nivelul tuturor mușchilor intrinseci ai mâinii, inervați de cubital. O leziune puțin mai distală respectă ramura superficială a nervului și de aceea, nu apar tulburări de sensibilitate. În sfârșit, leziunea ramurii profunde palmară respectă musculatura hipotenară, dar determină deficit motor al celorlalți mușchi mici ai mâinii inervați de nervul cubital. Leziunea la nivelul încheieturii pumnului sau la mână este de obicei rezultatul comprimării de către ganglioni sau al traumatismelor repetate din activitățile zilnice. Lezarea ramurii profunde palmară, de exemplu, poate fi datorată unei presiuni puternice exercitate de o șurubelniță sau de o bormașină. Dacă leziunea este cauzată de activități profesionale, vindecarea apare la încetarea cauzei. Dacă vindecarea întârzie un timp mai îndelungat, este indicată intervenția chirurgicală pentru a elimina un eventual ganglion care determină simptomatologia.

Nu întotdeauna se poate stabili dacă leziunea este la nivelul cotului sau al încheieturii pumnului exclusiv pe baza examenului clinic. De exemplu, compresia nervului la nivelul tunelului cubital poate respecta ramurile pentru flexorul ulnar al carpului și flexorul profund al degetelor. În aceste cazuri, studiul conducerii nervoase poate fi util, putând să diferențieze o leziune de nerv cubital de una a rădăcinii C<sub>8</sub> și T<sub>1</sub>.

### Plexul lombosacrat

Lezarea plexului lombosacrat nu este frecventă. Plexul poate fi implicat în neoplazii ale pelvisului, cum ar fi carcinomul de col uterin, de vezică, de prostată sau de rect, sau poate fi locul de



dezvoltare a unor tumori nervoase. El poate fi comprimat de hematoame la pacienți cu tratament anticoagulant sau suferinzi de hemofilie, sau poate fi lezat în fracturi ale bazinului. Trunchiurile nervoase lombosacrate pot fi comprimate contra marginii pelvisului osos de capul fătului în travaliu, cu apariția consecutivă a unui deficit motor al musculaturii tibiale anterioare și peroneale și cu tulburare de sensibilitate în teritoriile dermatoamelor L<sub>4</sub> și L<sub>5</sub>. Nervul fesier superior poate fi și el implicat. Vindecarea poate fi bună inițial, dar nu este completă. Rar, se pot întâlni și neuropatii idiopatice de plex lombosacrat, similare celor ce afectează plexul brahial.

### Nervul femural (L<sub>2-4</sub>)

Acest nerv ia naștere din plexul lombar, traversează fosa iliacă între mușchii psoas și iliac și pătrunde în coapsă, profund, prin mijlocul ligamentului inghinal. În fosa iliacă se distribuie mușchiului iliac și la nivelul coapsei mușchiului pectineu, croitor și cvadriiceps, dând și ramuri cutanate anterioare pentru zona anterioară a coapsei. Continuarea nervului femural este nervul safen, care se distribuie tegumentelor mediale ale gambei până la nivelul maleolei mediale.

Lezarea nervului femural determină deficit motor pentru extensia genunchiului, atrofia cvadriicepsului, pierderea reflexului rotulian și tulburări de sensibilitate pe fața anterioară a coapsei și în teritoriul de distribuție a nervului safen. În cazul unei leziuni proximale, poate să apară și deficit al flexiei coapsei pe abdomen, prin paralizia mușchiului iliac.

Nervul femural poate fi lezat în fracturi ale bazinului sau femurului, luxații coxofemorale și uneori în intervenții chirurgicale la nivelul articulației coxofemorale. Poate fi implicat în abcese psoasului, în tumori sau în răni ale coapsei. Poate fi adesea implicat în cazul hematoamelor mari ale psoasului la hemofilici. Datorită poziției ramurilor la nivelul coapsei, lezarea parțială a nervului este posibilă în răni la acest nivel. Ramura pentru cvadriiceps este cel mai des lezată. Rezultă o paralizie ce determină dificultăți la mers, genunchiul neputând fi ținut în extensie, mai ales la coborâtul treptelor. Nervul safen este uneori afectat în intervenții chirurgicale pentru varice ale gambelor.

### Nervul obturator (L<sub>2-4</sub>)

Nervul obturator pornește de la nivelul marginii laterale a psoasului, traversează peretele lateral al pelvisului și pătrunde în coapsă prin foramenul obturator, unde se distribuie mușchilor: gracilis, lung și scurt adductor, adductorul mare, obturatorul extern și, uneori, pectineului, precum și tegumentelor de la nivelul zonei mediale inferioare a coapsei.

Lezarea nervului obturator determină deficit al adducției și rotației interne la nivel coxofemural, durere la nivel inghinal și tulburări de sensibilitate pe fața medială a coapsei. Nervul poate fi implicat în cazul infiltrărilor neoplazice din pelvis și poate fi lezat de capul fătului sau de forceps în timpul travaliului.

### Nervul cutanat lateral al coapsei (L<sub>2,3</sub>)

Acest nerv ia naștere din plexul lombar, trece oblic peste iliac și pătrunde în coapsă pe sub partea laterală a ligamentului inghinal. Se distribuie tegumentelor anterolaterale ale coapsei.

Meralgia parestetică este o neuropatie compresivă, apărută ca urmare a compresiei nervului la trecerea pe sub ligamentul inghinal. Este mai frecventă la bărbați, adesea obezi, și poate fi

uni- sau bilaterală. Simptomele constau în parestezii în teritoriul nervului, asociate cu furnicături și senzație de arsură provocate de ortostatismul prelungit sau ca urmare a mersului îndelungat. Scăderea în greutate poate fi utilă și, în multe cazuri, apare o remisie spontană. Rar este necesară decompresia nervului.

### Nervul sciatic (L<sub>4,5</sub> S<sub>1-3</sub>)

Nervul sciatic pătrunde în coapsă prin gaura sciatică. Este format din componentele tibială și peronieră, care, de obicei, sunt învelite de o teacă comună. El coboară prin zona posterioară a coapsei, inițial profund, în fesierul mare și dă ramuri pentru semitendinos, semimembranos și capul lung al bicepsului, prin ramura sa peroneală. Se separă apoi în nervul tibial (sciatic popliteu intern) și peronier comun (sciatic popliteu extern) la nivelul inferior al coapsei, care se distribuie tuturor mușchilor de sub genunchi și ambii nervi contribuie la formarea nervului sural.

Întreruperea totală a nervului sciatic determină imposibilitatea mobilizării piciorului. Mersul este posibil, dar pacientul nu poate sta pe vârfuri sau călcaie cu piciorul afectat, iar glezna nu este stabilă. Toate mișcările de sub genunchi sunt paralizate. Dacă leziunea este la nivelul superior al coapsei, atunci și flexia genunchiului este dificilă. Tegumentele sunt complet anesteziate la nivelul întregului picior, cu excepția marginii sale mediale, innervată de nervul safen. Pot apărea escare la presiune. Anestezia se întinde în sus pe fața postero-laterală a gambei, în cele două treimi inferioare. Sensibilitatea mioartrokinetică este dispărută la nivelul piciorului și degetelor. Dincolo de acest teritoriu de anestezie, există o zonă întinsă de hipoestezie. Sudorația este absentă la nivelul tălpii și feței dorsale a piciorului, dar se păstrează în zona medială. Reflexul achilean este absent, dar se păstrează cel rotulian.

Nervul sciatic poate fi afectat în tumori pelviene sau fracturi ale bazinului sau femurului. După radial și cubital, este mai frecvent implicat în răni împușcate decât alți nervi. Lezarea parțială a fasciculului nervului tibial poate fi urmată de cauzalgie. Lezarea incompletă a nervului poate fi datorată comprimării sale pe marginea tare a unui scaun la pacienți care adorm sub influența alcoolului. Leziuni similare pot apărea la diabetici, la care nervii periferici sunt mai susceptibili la neuropatii prin compresie.

Sindromul de durere radiculară și sciatica sunt discutate în subcapitolul 3.11.

### Nervul sciatic popliteu intern (L<sub>4,5</sub> S<sub>1-3</sub>)

Sinonim: nervul tibial

După separarea de sciaticul popliteu extern la nivel inferior al coapsei, acesta trece prin fosa poplitee și intră în gambă profund în gastrocnemian prin arcul fibros al mușchiului solear. Coboară prin gambă spre marginea medială a gleznei, trece pe sub retinaculul flexorilor și se divide în nervii plantar medial și lateral. Se distribuie mușchiului popliteu, tuturor mușchilor gambei și, prin nervii plantari, mușchilor mici ai plantei și tegumentelor acesteia.

Când nervul este întrerupt, pacientul nu poate face flexia plantară, inversiunea piciorului și flectarea degetelor. Nu poate sta pe vârful piciorului. Paralizia interosoșilor determină deformarea degetelor sub formă de "degete în ciocan". Tulburările de sensibilitate apar la nivelul plantei. Cauzalgia poate apărea după leziuni parțiale. Leziunea în porțiunea distală a nervului prin răni penetrante sau profunde ale gambei duc la paralizia mușchilor intrinseci ai piciorului, dar respectă



mușchii gleznei. Tulburarea de sensibilitate apare la nivelul plantei și aceasta se poate asocia cu durerea. Dacă leziunea este distală de locul de origine a ramurilor pentru lungul flexor al halucelui și flexorul lung al degetelor, aceasta poate scăpa examenului deoarece paralizia mușchilor mici ai piciorului și tulburarea de sensibilitate plantară pot fi ușor ignorate.

Nervul sciatic popliteu intern poate fi ocazional comprimat sub retinaculul flexorilor (sindromul de tunel tarsian) adesea favorizat de osteoartroze sau deformări posttraumatice ale gleznei sau de tenosinovite. Apar dureri sub formă de arsură și parestezii la nivelul plantei, adesea ca urmare a poziției ortostatice prelungite sau a mersului. Simptomatologia este în general unilaterală. Examenul atent poate evidenția atrofia mușchilor intrinseci ai zonei mediale a piciorului și tulburări de sensibilitate la nivelul tălpii. Studiul conducerii nervoase poate fi util pentru diagnostic. Tratamentul constă în secționarea chirurgicală a retinaculului flexorilor.

Pe ramurile digitale ale nervilor plantari se pot dezvolta neurinoame dureroase. Acestea pot determina sindromul de metatarsalgie Morton, în care apare durere în partea anterioară a piciorului în ortostatism. O zonă lipsită de sensibilitate poate fi detectată la palpare. Simptomatologia dispare prin extirparea neurinomului.

### Nervul sciatic popliteu extern (L<sub>4,5</sub> S<sub>1-2</sub>)

Sinonim: nervul peroneal comun.

După separarea de nervul sciatic popliteu intern în partea inferioară a coapsei, acest nerv coboară prin fosa poplitee, înconjoară gâtul fibulei și se divide în ramurile sale superficială și profundă. Ramura superficială coboară în fața fibulei, se distribuie lungului și scurtului peronier și merge către picior, distribuindu-se tegumentelor zonei latero-inferioare a gambei. Traversează retinaculul extensorilor și se distribuie tegumentelor de la nivelul feței dorsale a piciorului și degetelor, cu excepția halucelui. Ramura profundă a nervului continuă să se înfășoare în jurul fibulei, străbate septul intermuscular anterior și coboară pe membrana interosoasă anterioară. Inervează tibialul anterior, lungul extensor al halucelui, lungul extensor al degetelor și peronierul tertius. Trece profund de retinaculul extensorilor, unde se distribuie extensorului scurt al degetelor și tegumentelor zonei adiacente a primului și celui de-al doilea deget.

Lezarea nervului sciatic popliteu extern este mai frecventă decât lezarea celor două ramuri, datorită poziției lui superficiale, care îl face vulnerabil la nivelul gâtului fibulei. Determină paralizia flexiei dorsale a piciorului și eversiunii la nivelul gleznei și a extensiei degetelor. Sensibilitatea cutanată este afectată la nivelul zonei laterale a gambei inferioare și gleznei și la nivelul feței dorsale a piciorului.

Sciaticul popliteu extern poate fi comprimat la nivelul colului fibulei prin poziția șezând picior peste picior sau așezat "pe vine", poate fi comprimat în timpul somnului sau a anesteziei și în multe alte situații. Poate fi lezat prin tracționare cauzată de fracturile tibiei și fibulei și uneori prin ischemie, ca în sindromul tibial anterior. Paralizia datorată comprimării externe determină bloc local de conducere (neurapraxie), cu refacere satisfăcătoare în câteva săptămâni. Dacă electromiografia evidențiază că s-a instalat degenerescența nervului, este necesar un suport pentru picior în timp ce se așteaptă regenerarea axonală.

### Nervul sural (L<sub>5</sub> S<sub>1,2</sub>)

Acesta ia naștere din nervul sciatic și coboară prin zona posterioară a gambei, înconjoară partea laterală a gleznei și ajunge la marginea laterală a piciorului. Se distribuie tegumentelor din această zonă. Tulburarea de sensibilitate poate apărea prin compresia nervului, acesta având o poziție superficială la nivelul gambei.

## Neuropatii generalizate

### Neuropatii legate de tulburări metabolice și endocrine

#### Diabetul zaharat

O neuropatie periferică importantă apare la circa 15% dintre pacienții cu diabet, dar un număr semnificativ mai mare au simptome minore fără semne neurologice obiective sau o neuropatie obiectivabilă la un examen clinic amănunțit sau prin decelarea anomaliilor conducerii nervoase. În general, neuropatia ce apare se poate clasifica într-o polineuropatie senzitivă simetrică cu neuropatie vegetativă, pe de-o parte, și leziuni nervoase periferice izolate sau neuropatii multifocale pe de altă parte. Adesea apar sindroame mixte.

Cea mai frecventă formă este polineuropatia senzitivă simetrică, care determină parestezii la nivelul membrelor inferioare distal și, mai rar, la nivelul distal al membrelor superioare. Un aspect caracteristic poate fi durerea lancinantă la nivelul piciorului și plantei, bilateral, predominant nocturnă. La examen se pune în evidență alterarea sensibilității vibratorii la nivelul piciorului, diminuarea reflexelor achiliene și tulburări de sensibilitate cutanată, distale, de intensitate medie. Mai rar apare o neuropatie senzitivă severă uneori denumită "pseudotabes diabetică". Absența sensibilității dureroase poate duce la ulcere perforante ale piciorului, degenerare neuropatică a articulațiilor, în special la nivelul articulațiilor degetelor și la tarsiene. Tulburarea de sensibilitate mioartrokinetică determină mersul ataxic. O neuropatie diabetică acută dureroasă poate să apară, de asemenea, predominant la membrele inferioare. Instalarea este adesea asociată cu un dezechilibru al glicemiei și o scădere marcată în greutate ("neuropatia diabetică cașectizantă").

Neuropatia vegetativă se asociază frecvent celei senzitive și poate fi manifestarea predominantă. Modificările pupilare se manifestă adesea prin scăderea răspunsului la lumină. Sudorația feței legată de senzațiile gustative este probabil legată de o regenerare aberantă. Poate să apară anhidroză distală la nivelul membrelor, dacă este generalizată, poate afecta și trunchiul, ceea ce duce la intoleranță la căldură. Simptomele digestive includ disfagia prin afectare esofagiană, episoade de vărsături legate de atonia gastrică și diaree nocturnă tranzitorie, adesea alternând cu perioade de constipație. Cele legate de tractul genitourinar includ impotența, ejacularea retrogradă și atonie vezicală cu dificultăți de golire și retenție urinară cu pierdere prin prea plin. Denervarea vasculară duce, adesea, la hipotensiune ortostatică, iar denervarea cardiacă poate fi evidențiată prin tahicardie de repaus și absența variației ritmului cardiac cu mișcările respiratorii.

Leziunile nervoase izolate apar mai ales la pacienți diabetici vârstnici. Uneori se instalează insidios, alterori instalarea este acută, însoțită de durere. Dintre nervii cranieni, cel pentru mușchii



extrinseci ai globului ocular, în special nervul oculomotor dar și nervul facial sunt cel mai frecvent afectați. Spre deosebire de efectele compresiei nervului oculomotor comun prin anevrism carotidian, inervația pupilară este în general respectată. La nivelul membrelor, leziunea apare mai ales la locurile de comprimarea nervilor sau la nivelul încălțării. Se pare că nervii periferici ai diabeticii au o mare vulnerabilitate la presiune.

Amiotrofia diabetică este un exemplu particular de neuropatie multifocală care apare în general la diabeticii vârstnici și obezi. Aceasta constă în apariția unui sindrom motor proximal asimetric ce afectează musculatura anterioară a coapsei și flexorii șoldului și uneori și musculatura anterolaterală a gambei. Mai rar este simetrică. Instalarea poate fi acută sau insidioasă, adesea asociată cu durere, predominant nocturnă. În general, nu există deloc sau doar foarte discretă tulburare de sensibilitate. Reflexele rotuliene sunt în general diminuate sau absente.

Cauza neuropatiei diabetice nu este stabilită. Apare mai frecvent la diabeticii cu glicemii greu de controlat, dar această observație nu este suficientă. Poate să apară la instituirea tratamentului insulinic sau pot fi simptome ale diabetului de maturitate. Este cert că microangiopatia diabetică are un rol important în generarea leziunilor nervoase izolate. Probabil că factorii metabolici sunt mai importanți în polineuropatia simetrică, dar cauza ei este necunoscută. Creșterea concentrației de sorbitol secundară hiperglicemiei poate fi o cauză a disfuncției nervilor.

Leziunile focale ale nervilor periferici și amiotrofia diabetică, dacă se instalează brusc, în general se remit la fel, ca și neuropatia diabetică dureroasă, în care se obține o vindecare mulțumitoare. O dată instalată o neuropatie simetrică senzitivă și vegetativă, recuperarea este mai puțin satisfăcătoare, chiar în cazul unui diabet bine compensat. Neuropatia poate fi stabilizată prin corectarea hiperglicemiei cu ajutorul insulinei administrată subcutanat continuu sau al transplantului de pancreas. Încercările de a reduce acumularea de sorbitol cu ajutorul inhibitorilor de aldoreductază nu și-au dovedit utilitatea în ameliorarea neuropatiei.

Îngrijirea picioarelor este deosebit de importantă în neuropatia senzitivă pentru prevenirea ulcerelor cronice. Durerea poate fi uneori ameliorată de carbamazepină, antidepressiv triciclic, fenotiazine sau mexiletină. Hipotensiunea ortostatică poate fi ameliorată prin menținerea capului pe o pernă mare în cursul nopții sau cu ajutorul bandajelor elastice la membrele inferioare; în cazurile mai severe este necesar tratamentul cu fludrocortizon. Pareza gastrică se poate ameliora cu metoclopramid, domperidone sau eritromicină; persistența vărsăturilor poate necesita o gastroenterostomie "Roux-en-Y". Diareea diabetică poate fi ameliorată de doze mici de tetraciclină și difenoxilat, loperamid sau codeină fosforică. Cistopatia diabetică poate fi ameliorată în fazele inițiale de golirea regulată a vezicii și tratament colinergic cu bethanecol. Infecțiile tractului urinar trebuie tratate prompt. Rezecția cervixului vezical poate fi utilă în cazuri selecționate cu grijă. Papaverina injectabilă poate fi folosită pentru îmbunătățirea erecției. Implantele de silicon trebuie evitate datorită riscului de infecție.

### Amiloidoza

Nervii periferici pot fi afectați în amiloidoza primară sau în cea provocată de mieloame. Există și neuropatii amiloidozice ereditare dominante, cea mai importantă fiind cea Portugheză (a se vedea mai jos). Leziunile izolate pot să apară prin infiltrarea amiloidului în nerv sau prin compresia nervului median în tunelul carpian, datorită depunerilor amiloide în retinaculul flexorilor. Poate să se dezvolte și o neuropatie generalizată. Ea începe prin

pierderea selectivă a sensibilității dureroase și termice la picioare și mai apoi la mâini. Afectarea motorie, absența reflexelor tendinoase și afectarea altor tipuri de sensibilitate apar mai târziu. Afectarea vegetativă este precoce, ducând la impotență, hipotensiune ortostatică, atonie vezicală și tulburări ale funcției digestive. Depozitele de amiloid sunt prezente în trunchiurile nervoase periferice, care pot fi mărite, în rădăcinile dorsale și în ganglionii simpatici. Nu există un tratament care să influențeze progresivitatea neuropatiei, cu excepția poate a formei moștenite. Durerile spontane pot fi ameliorate de carbamazepin. Îngrijirea este necesară pentru prevenirea leziunilor la nivelul zonelor lipsite de sensibilitate, a membrelor inferioare distal sau a mâinilor. Simptomele vegetative necesită un tratament similar celui din neuropatia diabetică.

### Uremia

Neuropatia uremică a devenit o problemă clinică doar după apariția hemodializei în stadiile terminale ale insuficienței renale cronice grave. S-a evidențiat mai mult la pacienți sub hemodializă periodică, dar acum ea este o problemă de frecvență și importanță mai mică. Simptomele sunt de obicei predominant senzitive, cu amorțeli și furnicături la nivelul picioarelor. "Sindromul picioarelor neliniștite" (sindromul Ekbom) este adesea semnul cel mai evident. Se poate asocia o neuropatie motorie și, uneori, cazurile sunt pur motorii. Simptomele sunt ameliorate prin creșterea frecvenței hemodializei și, în formele dramatice, prin transplantul renal. Cauza ar fi reținerea unui metabolit, care nu a fost încă identificat.

### Mixedemul

Compresia nervului median în tunelul carpian a fost deja discutată. În mixedem apare rar o neuropatie mixtă, senzitivă și motorie, care se ameliorează sub tratamentul hipotiroidiei.

Contractia și relaxarea lente în cazul reflexelor tendinoase nu se datorează unei modificări a funcțiilor nervilor periferici, ci unei alterări a mecanismului de contracție a fibrelor musculare.

### Acromegalia

Apariția sindromului de tunel carpian în acromegalie este menționată. O manifestare rară a acestei afecțiuni este o polineuropatie senzitivo-motorie, în care nervii periferici se subțiază datorită creșterii peste măsură a țesutului conjunctiv neural. O neuropatie asemănătoare se poate întâlni și în gigantismul pituitar.

### Polineuropatia din bolile severe

Se poate observa o polineuropatie generalizată determinând o degenerare axonală întinsă la pacienții din unități de terapie intensivă, cu leziuni septice sau leziuni organice multiple. Neuropatia se descoperă când se încearcă scoaterea de la aparatul de ventilație. Cauza acestei polineuropatii nu se cunoaște. Vindecarea este lentă.

### Alte tulburări metabolice

Se crede că poate să apară o neuropatie periferică generalizată în insuficiențe hepatice acute sau cronice, dar această situație este rară. Se poate întâlni o neuropatie senzitivă cu dureri moderate în ciroza biliară primară, uneori legată de depuneri



xantomatoase în trunchiurile nervoase cutanate. Neuropatia motorie poate fi și sechelă rară a hipoglicemiei severe recurente.

## Neuropatii toxice

### Cu substanțe industriale și din mediu

#### *Acrilamida*

Această substanță este în prezent larg folosită în industrie. Monomerul este neurotoxic și produce neuropatie periferică cu aspect mixt, senzitiv și motor. Predomină ataxia, care este probabil cauzată de leziuni concomitente ale cerebelului. Degenerarea axonală afectează periferia fibrelor, determinând o vindecare lentă în cazul încetării expunerii la toxic.

#### *Arsenicul*

Intoxicația arsenică este ocazional întâlnită în cazul ingestiei accidentale sau cu scop suicidal al insecticidelor ce conțin arsenic sau al unor leacuri indigene în India. După ingestia acută apar simptome gastrointestinale, urmate, după 1–3 săptămâni, de o neuropatie mixtă, senzitivă și motorie. După circa 6 săptămâni, apare descumarea tegumentelor picioarelor și mâinilor iar la nivelul unghiilor apar linii albe (striurile Mees). În cazul ingestiei cronice de cantități mici, semnele gastrointestinale sunt mai puțin supărătoare și apare o neuropatie lent progresivă. Tegumentele devin pigmentate, cu aspect de “picături de ploaie” și poate să apară hiperkeratoza palmelor și plantelor.

Refacerea este lentă, după încetarea expunerii la toxic. Agenții chelatori sunt utili în tratamentul complicațiilor non-neurologice, dar nu este cert că ar avea valoare în tratamentul neuropatiei.

#### *Plumbul*

În prezent, în Marea Britanie, neuropatia plumbemică este rară; ea este considerată a fi o consecință a contaminării apei potabile cu plumbul din țevile de plumb din instalațiile de apă ale clădirilor vechi. O neuropatie subclinică poate fi detectată la muncitorii ce folosesc plumb. În unele zone ale lumii, se mai folosește spoitul vaselor cu plumb. Neuropatia plumbemică este predominant motorie, determinând paralizii distale la nivelul membrelor care afectează mai ales mușchii extensori, realizând aspectul de mână sau picior “căzut”. “Colica saturnină”, care poate apărea, este probabil manifestarea afectării neuropatice vegetative. Alte semne ale intoxicației plumbemice pot fi: anemia sideroblastică și gingivita plumbemică (lizereul gingival). Neuropatia se ameliorează la încetarea ingestiei de plumb; utilitatea tratamentului cu BAL, EDTA sau penicilamină nu este cu efect cert asupra neuropatiei.

#### *Mercurul*

Expunerea la săruri mercuriale anorganice și la compuși organici mercurici poate determina leziuni neurologice, ca în “boala Minamata”, care este legată de consumul de pește contaminat cu mercur organic. Demența, cecitatea corticală și ataxia apar împreună cu modificările de sensibilitate la nivelul membrelor, datorate neuropatiei senzitive, deși nu se știe până unde acestea au un caracter exclusiv periferic. Cu valoare istorică,

neuropatia periferică prin ingestie de mercur a fost un semn important al “bolii roz”, care era cauzată de administrarea unor purgative conținând mercur.

#### *Thaliumul*

Acesta este prezent în diferite pesticide și otrăvuri pentru rozătoare și a fost altădată folosit ca agent depilator. Se înregistrează ocazional intoxicații accidentale sau cu scop suicidal. Durerea abdominală și diareea sunt urmate la 2–5 zile de apariția unei neuropatii mixte senzitive și motorii, adesea dureroasă. Se pot pune în evidență afectări ale sistemului nervos central prin tulburări de comportament, neuropatie optică și mișcări coreice. Mai târziu, apare alopecia, iar după circa 2–3 săptămâni apare o insuficiență renală. În tratament se poate folosi dietilditio-carbamatul, un produs chelator care leagă taliumul.

#### *Triortocresyl fosfatul (TOCP)*

Această substanță este folosită în industrie ca lubrifiant la temperaturi ridicate. Apariția neuropatiei senzitivo-motorii se însoțește adesea de leziuni ale sistemului nervos central, ce apar periodic, ca urmare a contaminării ingredientelor alimentare sau obiectelor folosite. Descrierea inițială a fost legată de distilarea ilegală a unor băuturi alcoolice în Statele Unite în timpul prohibiției (“ginger jake paralysis”). Mai recent, au apărut mai multe cazuri în Maroc, prin utilizare de uleiuri alimentare contaminate. Vindecarea este lentă și adesea incompletă.

#### *Alte substanțe industriale*

Disulfitul de carbon folosit la fabricarea vâscozei poate duce ocazional la o neuropatie senzitivă moderată. Neuropatia poate să apară ca urmare a expunerii industriale la solvenții organici *n*-hexan și metil-*n*-butil-cetonă. Există forme ce apar ca urmare a aspirării solvenților unor cleiuri; *n*-hexanul, care are o acțiune toxică, a fost folosit în trecut ca solvent pentru unele cleiuri. Alt agent industrial cauzator de neuropatie este etilenoxidul și bromura de metil. Tricloretilena (sau o componentă impură) determină neuropatia trigeminală.

## Neuropatii datorate medicamentelor (neuropatii iatrogene)

#### *Cisplatinul*

Acest derivat de platină (*cis*-diamminedichloroplatinum) este folosit în tratamentul neoplaziilor, inclusiv în carcinomul de ovar. După câteva cure, poate să apară o neuropatie senzitivă care se remite cu dificultate. Mai frecventă este ototoxicitatea cauzatoare de surditate pentru tonurile înalte și de tinitus.

#### *Isoniazida*

O neuropatie mixtă senzitivo-motorie poate să apară după administrarea de isoniazidă, mai ales la cei care acetilează medicamentul mai lent. Neuropatia este legată de interferența cu metabolismul piridoxinei. În nervii periferici apare degenerarea axonală. Neuropatia se remite lent după încetarea administrării medicamentului și poate fi prevenită prin administrarea de



piridoxină, care nu influențează cu acțiunea antituberculoasă a izoniazidei.

### **Nitrofurantoinul**

Nivelurile plasmatiche ridicate ale acestei substanțe ce apar la pacienții cu insuficiență renală pot determina apariția unei neuropatii mixte, senzitive și motorii.

### **Vincristina**

Neuropatia apare la toți pacienții dacă aceștia primesc o cantitate suficientă din acest agent citotoxic. Simptome senzitive medii și abolirea reflexelor tendinoase sunt acceptate în cazul în care trebuie să se obțină un efect terapeutic satisfăcător al medicamentului. Dacă neuropatia progresează, apare deficitul motor al extensorilor pumnului și degetelor, urmat de deficite mai extinse. Neuropatia se ameliorează mulțumitor dacă medicamentul nu se mai folosește sau se reduc dozele.

### **Alte substanțe**

Medicamentele mai puțin importante care pot duce la neuropatii sunt: almitrina, amiodarona, dapsona, disulfiramul, aurul, metronidazolul, mizonidazolul, protoxidul de azot (cu mielopatie), perhexilenul, suraminul și zimeldina. O neuropatie senzitivă medie se poate dezvolta după administrarea prelungită de fenitoin. Neuropatia poate fi o complicație produsă și de thalidomidă. Piridoxina, dacă este administrată în doze mari, poate determina o neuropatie senzitivă.

## **Neuropatiile carentiale**

### **Neuropatia Beri-Beri**

Această boală apare în special la populațiile a căror dietă este bazată pe orez decortecat, dar o neuropatie similară apare și în alte comunități subnutrite. Este probabil cauzată de deficiența de tiamină, dar poate fi implicat și deficitul altor vitamine din grupul B. Neuropatia senzitivă și motorie care apare este acompaniată de dureri vii, spontane, la nivelul extremităților, hiperestezie cutanată cu o sensibilitate exagerată a tegumentelor picioarelor și gambelor. Afectarea nervilor laringei poate determina apariția răgușelii. Neuropatia se poate asocia cu cardiomiopatia ("beri-beri umed"). Deficiența de tiamină este evidențiată prin reducerea activității transketolazei eritrocitare. Această enzimă necesită tiamina drept cofactor.

Degenerarea axonală apare în nervii periferici, iar o refacere lentă apare după aportul vitaminic.

### **Sindromul Strachan**

Sindromul Strachan, inițial descris în Jamaica, dar evidențiat și în alte zone ale lumii cu deficiențe nutriționale, se caracterizează prin asocierea unei neuropatii senzitive dureroase cu ambliopie și la un moment dat, surditate și dermatită orogenitală. Se presupune a fi cauzat de deficiența de vitamina B, dar deficitul nu a fost identificat cu certitudine.

## **Neuropatia alcoolică**

Aceasta apare pe fondul unor deficiențe nutriționale. Dieta alcoolicului este bogată în hidrocarbonate și deficitară în vitamine. Mai mult, se știe că alcoolicul are o capacitate redusă de absorbție a tiaminei. De asemenea, este luat în considerație și un efect toxic direct al alcoolului asupra nervilor periferici. Semnele clinice din neuropatia alcoolică sunt similare celor din beri-beri. Pot coexista și alte stări deficitare, ca sindromul Wernicke-Korsakoff. Refacerea apare prin aport de vitamine, dar tratamentul pacienților alcoolici întâmpină multe dificultăți.

### **Deficiența de piridoxină**

A fost deja atrasă atenția asupra faptului că neuropatia isoniazidică este legată de interferența cu metabolismul piridoxinei. Deficiența de piridoxină poate contribui la neuropatia din stările nutriționale deficitare și probabil contribuie la neuropatia moderată din pelagră.

### **Deficiența de acid pantotenic**

Experimental, deficiența de acid pantotenic la voluntari determină o neuropatie senzitivă, iar administrarea de acid pantotenic ușurează simptomele (arsuri ale picioarelor) care apar în situația deficitară.

### **Deficiența de vitamină B<sub>12</sub>**

Deficiența de vitamină B<sub>12</sub>, de orice cauză, poate duce la o neuropatie senzitivă cu tulburări de sensibilitate "în mână și ciorap", paretezii și areflexie, atât izolată, cât și asociată cu mielopatie sau alte manifestări ale sistemului nervos central. Modificările hematologice nu sunt întotdeauna prezente. Neuropatia periferică tratată se ameliorează semnificativ mai bine decât modificările centrale. Această situație este detaliată în subcapitolul 3.9.

Neuropatia periferică este una dintre componentele neuropatiei ataxice nigeriene în care alte semne sunt degenerarea coloanelor dorsale, surditatea senzorială și atrofia optică. Se pare că interferența metabolismului vitaminei B<sub>12</sub> cu derivații de cianură din manioc, asociată cu deficiențele nutriționale, poate fi cauza simptomatologiei.

S-a stabilit de curând că deficiența cronică severă de vitamină E poate cauza o neuropatie periferică combinată cu degenerescența spinocerebeloasă. Aceasta apare în *α*-beta-lipoproteinemie, în deficiența izolată de vitamină E, ambele cu transmitere autosomal recesivă și în atrezia biliară congenitală, în fibroza chistică și, uneori, la adulții cu malabsorbție intestinală cronică.

## **Neuropatii inflamatorii și postinfecțioase**

### **Sindromul Guillain - Barré (polineuropatia inflamatorie acută idiopatică)**

Sindromul Guillain - Barré se caracterizează printr-o polineuropatie ce se dezvoltă în decurs de câteva zile până la maximum 4 săptămâni. Cazurile care au o progresivitate mai lungă de 8 săptămâni (sindromul Guillain - Barré subacut) constituie



probabil o entitate distinctă. Instalarea neuropatiei poate fi precedată cu 1–3 săptămâni de o infecție identificabilă. În general, aceasta este o infecție obișnuită a căilor respiratorii superioare sau o infecție cu enterovirus, virusul Epstein-Barr sau micoplasma. Mai recent, o cauză importantă pentru pacienții cu imunodeficiență prin infecție cu HIV este *Campylobacter jejuni*. Alteori, poate să apară după intervenții chirurgicale. În aproximativ 40% din cazuri nu se pot evidenția nici un fel de antecedente.

Neuropatia poate fi anunțată de durere severă lombară sau interscapulară. Afectarea motorie este, de obicei, mai importantă decât tulburarea de sensibilitate și poate avea o distribuție proximală, distală sau generalizată, iar în cazurile severe afectează și musculatura respiratorie. Sunt frecvente paresteziile distale la nivelul membrelor, și, dacă apar, tulburările de sensibilitate afectează sensibilitatea tactilă, vibratorie și posturală. Pot fi afectați nervii cranieni, în special nervii faciali, dar pot să apară și afectări bulbare. Se poate instala un sindrom "locked-in". Se pot asocia și tulburări vegetative, incluzând atonie vezicală, ileus, hipertensiune (probabil ca urmare a denervării sinusului carotidian) și hipotensiune ortostatică. Se poate înregistra și lezarea sistemului nervos central, în special după infecții cu mononucleoză, și aceste cazuri nu sunt întotdeauna diagnosticate ca sindrom Guillain - Barré. Poate să apară uneori și edem papilar, probabil datorat tulburării resorbției LCR prin creșterea proteinorahiei. Alte forme asociază oftalmoplegia externă, ataxia și areflexia tendinoasă (sindrom Miller-Fisher) sau afectarea difuză a nervilor cranieni, polinevrita de nervi cranieni ca în neuropatia senzitivă acută sau pandisautonomia.

Studiile conducerii nervoase pot evidenția în majoritatea cazurilor demielinizări, dar la un moment dat poate apărea și o axonopatie (sindrom Guillain - Barré "axonal"), cum se întâmplă în neuropatia motorie acută ce apare anual, cu caracter epidemic la copiii din nordul Chinei. Proteinele din LCR sunt de obicei crescute, adesea semnificativ, dar pot fi și normale, mai ales în stadiile precoce ale bolii. Celularitatea LCR este de obicei normală, dar se poate înregistra și o pleiocitoză medie cu limfocitoză; aceasta apare mai ales în cazurile cu infecție HIV sau cu mononucleoză. Histologic, anomaliile sunt mai importante la nivelul rădăcinilor spinale, dar apar și difuz de-a lungul nervilor periferici. În forma demielinizantă, acumulările focale de celule inflamatorii perivasculare se asociază cu demielinizarea segmentară a fibrelor nervoase și cu respectarea relativă a continuității axonale. Vindecarea se produce prin remielinizare. Boala este probabil o reacție de hipersensibilitate mediată celular, în care mielina este îndepărtată de către celulele mononucleare. Nu este încă sigur dacă și demielinizarea mediată prin anticorpi este prezentă. În cazul sindromului Guillain - Barré axonal, distrugerea axonală severă poate fi un efect al demielinizării sau poate reprezenta o leziune directă.

Majoritatea cazurilor de sindrom Guillain - Barré se recuperează satisfăcător în câteva săptămâni sau luni. Pacienții cu forme severe, în special cei care necesită asistare respiratorie sau la care apare o degenerare axonală întinsă, recuperează încet și cu deficit motor rezidual. Uneori există recurențe care pot fi multiple.

Deși larg folosit în trecut, tratamentul cu corticosteroizi s-a dovedit a fi lipsit de eficacitate pe loturile controlate. Plasmafereză și dozele mari de imunoglobuline umane administrate intravenos și-au dovedit utilitatea în creșterea ratei de recuperare, dacă se practică înainte de momentul de maximă gravitate al bolii. Datorită morbidității semnificative, în special pentru plasmafereză, și a costului ridicat, aceste tratamente sunt indicate cazurilor severe. Unii pacienți pot necesita îngrijire în serviciile de terapie

intensivă, datorită insuficienței respiratorii și disfuncțiilor vegetative.

### Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică

Există cazuri de neuropatii periferice care seamănă cu sindromul Guillain - Barré în care afectarea neurologică este predominant motorie, iar nivelul proteinelor din LCR este crescut, dar care are fie o evoluție recidivantă cronică, fie una progresivă cronică. Se asociază cu demielinizare întinsă la nivelul rădăcinilor spinale și a nervilor periferici și cu infiltrat inflamator. Viteza de conducere nervoasă este de obicei semnificativ redusă și apare blocul de conducere multifocal. Se înregistrează și cazuri cu leziuni localizate, mai frecvent la nivelul plexului brahial. Atât formele generalizate cât și cele localizate pot răspunde favorabil la corticoterapie, plasmafereză, doze mari de imunoglobuline umane intravenos sau medicamente citotoxice. Răspunsul este mai puțin favorabil în cazurile cronice progresive.

Au fost recent identificați pacienți cu neuropatie motorie cronică multifocală cu bloc de conducere persistent asociat cu anticorpi ganglioizidici GM1. Aceștia au probabil o variantă a polineuropatiei inflamatorii demielinizante cronice. Pot răspunde favorabil la terapia imunosupresoare sau la plasmafereză.

### Borelioza Lyme

Borelioza Lyme este o boală multisistemică cauzată de o spirochetă, *Borrelia burgdorferi*. Sistemul nervos periferic este frecvent implicat, atât în faza precoce de infecție diseminată, cât și în etapele tardive. Boala se caracterizează, în etapele inițiale, prin neuropatii craniene sau radiculonevrite acute sau subacute și, în etapele tardive, printr-o neuropatie predominant distală, medie. Biopsia nervoasă evidențiază perivascularită și degenerescența fibrelor nervoase, dar nu se evidențiază spirochetele. Diagnosticul de laborator se bazează pe evidențierea anticorpilor specifici anti *Borrelia burgdorferi*, dar apar și cazuri seronegative ca și reacții fals pozitive. Tratamentul, care se face cu doxiciclină și amoxicilină, trebuie, de aceea, administrat în cazul suspiciunii clinice de boală.

### Infecția cu virusul imunodeficienței umane (a se vedea subcapitolul 15.3)

O largă varietate de neuropatii pot fi legate de infecția cu HIV-1, forme particulare având tendința să apară în anumite faze ale bolii. Caracteristic, sindromul Guillain - Barré sau polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică apar în momentul seroconversiei, când pacientul este altfel bine, iar neuropatia vasculitică multifocală apare în formele simptomatice inițiale de boală. O neuropatie adesea predominant senzitivă și dureroasă, distală, apare mai ales în fazele tardive de SIDA; uneori, în cazurile avansate de boală se înregistrează o poliradiculoneuropatie lombosacrată gravă prin infecția cu citomegalovirus. Neuropatia poate să mai apară la pacienți cu infecții cu HTLV-1.

### Neuropatia sarcoidozică

Sarcoidoza poate duce la neuropatie multifocală cu tendință particulară de afectare a nervilor faciali sau la o neuropatie generalizată. Neuropatia poate fi limitată la nervii cranieni



(polinevrită craniană). Nu întotdeauna sunt prezente semnele de afectare a altor sisteme, iar țesutul sarcoidozic poate fi evidențiat sau nu prin biopsie nervoasă.

### Neuropatia difterică

Neuropatia din difterie este cauzată de o exotoxină, care produce demielinizarea segmentară prin interferența cu funcția celulelor Schwann, probabil prin afectarea sintezei proteice. Nervii nu sunt invadați de bacili.

Deficitul velopalatin apare la 2–3 săptămâni după faringita difterică iar paraliziiile musculare localizate apar după același interval de la difteria cutanată. După 4–5 săptămâni poate să apară paralizia acomodării și uneori a musculaturii oculare extrinseci. După 5–7 săptămâni se instalează o neuropatie generalizată, predominant motorie, cu distribuție distală. În cazurile severe există afectarea musculaturii respiratorii, iar decesul poate surveni de obicei prin asocierea unei miocardite.

### Neuropatia în bolile autoimune ale țesutului conjunctiv

Lezarea nervilor periferici se înregistrează cu incidență mare în bolile de collagen. Poliarterita nodoasă determină în mod caracteristic o neuropatie multifocală, adesea cu dureri importante. Granulomatoza Wegener se poate asocia cu o neuropatie acută. În ambele situații lezarea nervilor periferici este cauzată de angeita necrozantă din vasa nervorum. Astfel de modificări pot apărea în artrita reumatoidă, asociată cu neuropatie acută multifocală; alteori, apare o neuropatie mai blândă, fie sub formă de neuropatie senzitivă distală, fie localizată doar la nivelul degetelor. În artrita reumatoidă apar și neuropatii compresive, ca în cazul nervului median comprimat în tunelul carpian prin modificări articulare sau ale tecilor tendinoase.

Sindromul Sjögren se poate asocia cu o neuropatie senzitivă ataxică datorată inflamației ganglionilor senzitivi. Sindromul sicca se caracterizează prin simptome clinice care asociază o neuropatie senzitivă distală cu o neuropatie senzitivă trigeminală și pupile mionice. În sindromul Sjögren se poate observa și o neuropatie multifocală.

Neuropatia din poliarterita nodoasă sau artrita reumatoidă răspunde la corticoterapie sau la ciclofosfamidă. Neuropatia din sindromul Sjögren este rezistentă la tratament.

### Neuropatia neoplazică și paraneoplazică

Neuropatia periferică poate să fie o complicație non-metastatică a carcinoamelor, mai ales bronșice sau gastrice sau a modificărilor proliferative limforeticulare. Nu se cunoaște mecanismul de producere al neuropatiei. Neuropatia poate să preceadă depistarea carcinomului cu 2–3 ani. În cazul carcinoamelor bronșice, neuropatia poate fi pur senzitivă, fie subacută, fie cronică, adesea cu disesteziile distale, sau mixtă, senzitivă și motorie. Neuropatia senzitivă se asociază cu anticorpi circulanți anti-Hu. Sindromul Guillain - Barré se poate întâlni în boala Hodgkin și în leucemia limfatică cronică, iar în limfoame se întâlnește o neuropatie predominant motorie subacută. Neuropatia neoplazică nonmetastatică poate retroceda după extirparea tumorii dar poate și să persiste.

În cazul infiltrării neoplazice a meningelui sau a plexurilor cervical și lombosacrat din tumori locale, pot fi invadați direct

nervii cranieni sau rădăcinile spinale. Infiltrarea trunchiurilor nervoase periferice este întâlnită mai ales în limfoamele maligne.

### Neuropatia paraproteinemică

În ultimii ani, o cauză importantă pentru neuropatiile cu instalare tardivă o constituie polineuropatia senzitivă sau senzitivo-motorie legată de paraproteinemia benignă monoclonală (gammopatia monoclonală de cauză nedeterminantă). Este, de obicei, o formă demielinizantă cu semne similare cu ale polineuropatiei demielinizante inflamatorii cronice. Semnul dominant este adesea un tremor postural al membrelor superioare. Paraproteina este în general o IgM, mai rar o IgG sau IgA. Paraproteina IgM poate fi evidențiată în tecile de mielină intacte, prin biopsie de nerv, unde probabil acționează ca anticorpi demielinizanți. Neuropatia asociată paraproteinelor IgG și IgA poate răspunde favorabil la corticoterapie, medicație imunosupresoare sau plasmafereză; tratamentul în neuropatia din paraproteinemia IgM nu are eficacitate. Deși în cazul mieloamelor se înregistrează o neuropatie axonală senzitivo-motorie și adesea dureroasă, putem întâlni și o neuropatie demielinizantă asociată cu un sindrom dermato-endocrin, cunoscut ca sindrom Crow-Fukase sau sindromul POEMS (polineuropatie, organomegalie, edem, proteină M și modificări tegumentare). Neuropatiile sunt frecvent întâlnite în mielomul osteosclerotic.

În mielom, limfom, lupus eritematos sistemic, artrita reumatoidă sau macroglobulinemia Waldenström poate fi întâlnită o neuropatie multifocală, predominant la membrele inferioare datorată unor crioglobuline unice sau mixte. Neuropatia poate fi efectul unei vasculite produse prin depozitarea complexelor imune în pereții vasa nervorum sau precipitării intravasculare a crioglobulinelor. Această neuropatie poate răspunde favorabil la tratamentul cu imunosupresoare sau medicație citotoxică sau la plasmafereză repetată.

### Neuropatii genetice

#### Porfirie

O neuropatie predominant motorie se poate asocia atacurilor din porfiriile cu transmisie autosomal dominantă, porfiriile acută intermitentă și variegată și din coproporfiria ereditară, precum și din deficiența de acid  $\delta$  - aminolevulinic dehidratază cu transmisie recesivă. Această neuropatie afectează în special musculatura proximală. Uneori, se asociază și tulburări de sensibilitate, care, deși au o distribuție distală, pot afecta trunchiul și porțiunile proximale ale membrelor. Reflexele osteotendinoase sunt abolite, uneori cu păstrarea paradoxală a reflexului achilean. Semnele vegetative asociate includ durerea abdominală și vărsăturile, tahicardia și hipertensiunea arterială; confuzia, comportamentul psihotic și epilepsia se pot asocia de asemenea.

Explicația afectării neurologice nu există. În nervii periferici apare degenerarea axonală, așa încât refacerea este lentă și adesea incompletă.

Atacurile pot fi provocate de multe medicamente cum ar fi barbituricele, sulfonamidele și contraceptivele orale, de alcool, probabil prin inducție enzimatică la nivel hepatic.

Tratamentul cu glucoză orală sau intravenoasă sau cu perfuzii cu levuloză sau hematină poate diminua excreția urinară de precursori de porfirină, dar nu a fost evidențiat și un efect benefic asupra modificărilor neurologice.



### Polineuropatia amiloidozică familială

S-au evidențiat neuropatii amiloidozice ereditare, legate de o mutație la nivelul genei pentru transthyretină, cunoscută inițial ca o prealbumină care se găsește la nivelul cromozomului 18. Cea mai frecventă este forma portugheză, în care există o substituție a valinei cu metionina în molecula de transthyretină. Neuropatia debutează cu afectarea fibrelor nervoase mici, determinând tulburări de sensibilitate dureroasă și termică și modificări vegetative. Caracteristică este durerea spontană; frecvent apare și o acropatie mutilantă. Debutul este în general în decada a patra sau a cincea, modificările progresând lent și determinând decesul în circa 10 ani. Transthyretina este produsă în special în ficat și sunt comunicări care sugerează că transplantul hepatic poate stopa progresivitatea bolii. În alte tipuri de neuropatie amiloidozică ereditară cu aspecte clinice diferite, amiloidul provine dintr-o variantă a apoproteinei A<sub>1</sub> (forma Iowa) sau gelsolin plasmatic (forma finlandeză).

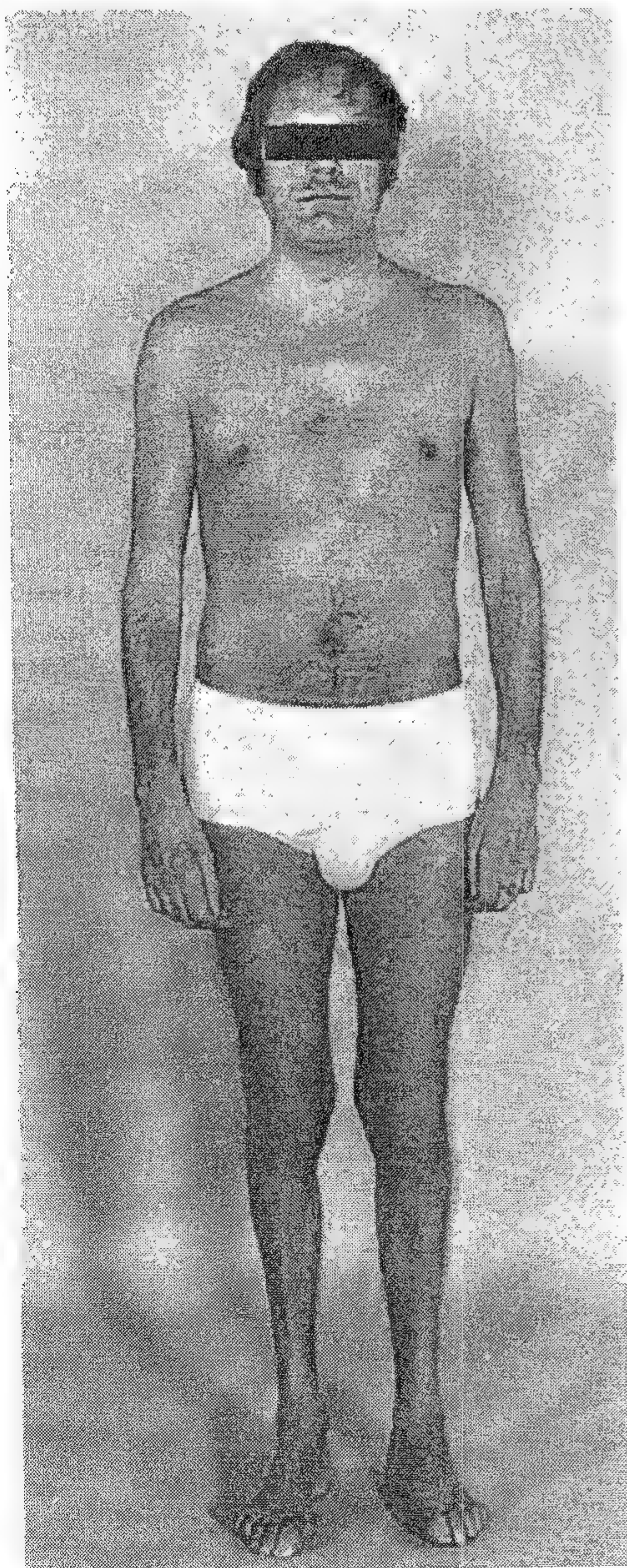


Fig.17.3. Pacient cu neuropatie motorie și senzitivă ereditară tip I (boală Charcot-Marie-Tooth) cu amiotrofii distale simetrice la membrele inferioare.

### Neuropatia ereditară motorie și senzitivă tip I și II și X-legată (boala Charcot - Marie - Tooth, atrofia musculară peroneală)

Neuropatia motorie și senzitivă ereditară (NMSH) tip I și II apare adesea în copilărie sau adolescență cu dificultăți de mers sau datorate deformărilor piciorului. Deformările mai frecvente sunt *pes cavus*, asociat cu degete "în ciocan" și, uneori, cu o poziție a piciorului în echi-novarus. Deficitul motor apare mai ales la musculatura distală a piciorului, determinând imposibilitatea flexiei dorsale a piciorului bilateral cu mers stepat. Atrofia musculară este în general localizată sub genunchi, determinând aspectul de "picior de barză" (fig. 17.3). Deficitul motor și atrofia mușchilor mici ai mâinilor apar mai târziu. Reflexele osteotendinoase diminuează sau dispar și se înregistrează un grad mediu de tulburare de sensibilitate distală. Progresivitatea bolii este lentă și sunt frecvente cazurile cu inabilitate mică sau asimptomatice.

În tipul I familial, care este mai frecvent, apare o neuropatie demielinizantă difuză. Debutul este adesea în prima decadă de vârstă. Modificările piciorului și scoliozele apar mai frecvent decât în NMSH tipul II. Tulburările de sensibilitate și ataxia sunt mai importante și apare în mod constant areflexia osteotendinoasă. Deficitul la nivelul mâinilor apare precoce. Nervii periferici pot fi îngroșați. Cazurile cu tremor al membrelor superioare și ataxie sunt cunoscute ca sindroame Roussy-Levy. Acestea nu sunt distincte din punct de vedere genetic. Debutul în tipul II care este o neuropatie axonală, apare în decada a doua, dar se poate întinde până la adulți de vârstă medie sau chiar vârstnici. Transmiterea atât în tipul I cât și în tipul II al NMSH este de obicei autosomal dominantă. Modificarea în cazul unor familii cu NMSH I apare la cromozomul 1 (NMSH Ib) și în prezent se știe că se datorează mutației la nivelul genei pentru proteina mielinei P<sub>0</sub>. În majoritatea cazurilor (NMSH Ia) boala se datorează unei duplicări segmentare a cromozomului 17 care include și gena pentru proteina mielinei 22 (PMP 22). NMSH cu transmisie dominantă X-legată este foarte rară. Simptomatologia clinică este similară celei din NMSH I, dar femeile purtătoare sunt asimptomatice sau prezintă o afectare ușoară. Modificarea se datorează mutației genei pentru conexina 32, o proteină a spațiului sinaptic.

Viteza de conducere nervoasă este marcat redusă în cazurile tipului I, moderat redusă în forma X-legată și fie normală fie ușor scăzută în NMSH II.

Pacienții pot fi ajutați prin folosirea ortepelor și, uneori, de corecții chirurgicale ale deformărilor piciorului sau transpoziții tendinoase.

### Neuropatie ereditară motorie și senzitivă tip III (Dejerine - Sottas)

Deși în trecut termenul de boală Dejerine-Sottas a fost larg utilizat, în prezent este limitat la o polineuropatie lent progresivă, mixtă, senzitivo-motorie cu debut în copilărie, adesea asociată cu ataxia. Transmiterea este de obicei autosomal recesivă. La nivelul nervilor periferici există o hipomielinizare și demielinizare întinsă și se pot asocia modificări tronculare nervoase hipertrofice (proliferarea concentrică a celulelor Schwann), modificări numite neuropatie hipertrofică interstițială. Uneori se pot palpa îngroșări marcate ale trunchiurilor nervoase periferice sau pot fi chiar vizibile proeminând sub piele.

### Boala Refsum

Este o boală rară, cu transmitere ereditară autosomal recesivă, care duce la o polineuropatie mixtă senzitivo-motorie asociată cu multe alte semne clinice, incluzând ataxia, anosmia, degenerescență pigmentară a retinei, anomalii pupilare, surditate,



cardiomiopatie și ihtioză. Debutul este în adolescență sau la adultul tânăr, iar evoluția poate fi progresivă sau cu recăderi. Nervii periferici se îngroașă și apar modificări hipertrofice. Viteza de conducere nervoasă este mult scăzută.

Modificările se datorează incapacității de a metaboliza acidul fitanic, un acid gras cu lanț lung care se acumulează în sânge și țesuturi. În cea mai mare parte este de origine alimentară, iar ameliorarea clinică poate fi obținută printr-o dietă săracă în acid fitanic. Pentru episoadele acute este utilă plasmafereza.

### Neuropatiile ereditare senzitive

Neuropatiile predominant senzitive pot să apară fie cu transmitere autosomal dominantă, fie recesivă. Simptomele în ultima situație sunt prezente de obicei de la naștere; în cealaltă situație simptomele apar în decada a doua sau a treia. În ambele situații, tulburarea de sensibilitate duce adesea la acropatie mutilantă, cu degenerări neuropatice ale articulațiilor sau ulcere cutanate cronice, în special la nivelul piciorului (fig. 17.4). O altă neuropatie recesivă rară asociază anestezia congenitală la durere și anhidroza. Majoritatea cazurilor de "anestezie congenitală la durere" sunt probabil neuropatii de fibre subțiri.



Fig.17.4. Ulcerație cronică a piciorului și deformări într-un caz de neuropatie senzitivă ereditară.

### Disautonomia familială

Cunoscută și sub numele de sindromul Riley - Day, această boală cu transmitere recesivă se întâlnește mai ales la evrei. Este o aplazie a neuronilor vegetativi periferici, care determină o simptomatologie variată ce include: absența lacrimilor, pirexie

inexplicabilă, Pete cutanate și accese de transpirații episodice. Aceste simptome sunt prezente de la naștere și sunt însoțite de anestezie dureroasă congenitală legată de o neuropatie senzitivă asociată. La sugari există o dificultate în alimentație datorită forței reduse de supt precum și episoade repetate de pneumonie. Mai târziu, devin evidente încetarea creșterii și cifoscolioza. Defectul este legat de anomalii ale cromozomului 9.

### Alte neuropatii ereditare

Leziuni ale nervilor periferici apar și în leucodistrofia metacromatică și cu celule globoide, în adrenomieloneuropatie, în boala Fabry și în deficiențele ereditare de lipoproteine (boala Tangier și abetalipoproteinemia ereditară). Unele familii au o sensibilitate moștenită pentru paralizii prin presiune cu transmitere genetică autosomal dominantă. Fibrele nervoase prezintă zone focale de îngroșare mielinică (tomacula) și se datorează modificării cromozomului 17, afectând gena pentru PMP 22. Neuropatia axonală gigantă este o formă rară autosomal recesivă cu debut în copilărie, caracterizată prin îngroșări segmentare ale axonilor, care conțin acumulări de neurofilamente. Copiii cu această afecțiune au de obicei un păr anormal de cârlionțat.

### Neuropatia idiopatică

În ciuda unor investigații amănunțite, cauza unui număr apreciabil de neuropatii periferice rămâne nedeterminată. Aceasta, mai ales în axonopatii progresive cronice, unele dintre ele putând fi forme cu debut tardiv ale neuropatiei motorii și senzitive ereditare tip II. O anamneză atentă în aceste cazuri poate evidenția neuropatii nediagnosticate la rudele pacientului. Urmărirea altor cazuri poate duce la descoperirea unor neoplazii.

### Bibliografie

- Asbury, A.K. and Gilliat, R.W. (1984). *Peripheral nerve disorders. A practical approach*, Butterworths, London.
- Dawson, D.M., Hallett, M. and Millender, L.H. (1990). *Entrapment neuropathies*, (2<sup>nd</sup> edn). Little, Brown and Co, Boston.
- Dyck, P.J., Thomas, P.K., Ashbury, A.K., Winegrad, A.I. and Porte, D. (1987) *Diabetic neuropathy*. W.B. Saunders, Philadelphia.
- Dyck, P.J., Thomas, P.K., Griffin, J.C., Low, P.A. and Podulso, J. (1993) *Peripheral neuropathy*, (3<sup>rd</sup> edn). W.B. Saunders, Philadelphia.
- Hughes, R.A.C. (1990). *Guillain -Barre syndrome*. Springer Verlag, London.
- Kimura, J. (1980). *Electrodiagnosis of diseases of nerve and muscle. Principles and practice* (2<sup>nd</sup> edn). F.A. Davis, Philadelphia.
- Lundborg, G. (1988). *Nerve injury and repair*. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Schaumburg, H.H., Berger, A.R. and Thomas, P.K. (1991). *Disorders of peripheral nerves* (2<sup>nd</sup> edn). F.A. Davis, Philadelphia.
- Stewart, J.D. (1987). *Focal peripheral neuropathies*. Elsevier, New York.
- Suter, U. and Patel, E.I. (1994). *Genetic basis of inherited peripheral neuropathies*. În: *Human Mutation*, 3, 95-102.



## 17.1 Sindromul POEMS

J.G.G. LEDINGHAM

(Traducerea: Sanda Nica)

### Introducere

Acronimul POEMS a fost pentru prima dată sugerat de Bardwick și colaboratorii în 1980 ca denumire potrivită pentru a descrie un sindrom care se caracterizează prin neuropatie periferică, organomegalie, endocrinopatie, gammopatie monoclonală și modificări tegumentare. Termenul este în prezent larg utilizat, dar sinonimele includ sindromul Crow-Fukase, sindromul Takatsukis și PEP (polineuropatie, endocrinopatie și discrazia celulelor plasmatiche).

Cauza acestui sindrom rar este necunoscută și semnele majore nu sunt toate prezente în majoritatea cazurilor. Este mai frecvent întâlnit la populația Japoniei, dar aceasta s-ar putea datora diagnosticării mai frecvente la japonezi. Cea mai constantă și precoce manifestare este, fără îndoială, neuropatia caracteristică și majoritatea sunt de acord că nu se poate pune diagnosticul în absența acesteia. Au fost semnalate și o serie de modificări ce nu sunt incluse în acronim, dar care se întâlnesc mai des decât s-ar întâmpla doar ca urmare a hazardului (a se vedea mai jos).

### Neuropatia periferică

În aproape toate cazurile se pune în evidență o polineuropatie progresivă senzitivo-motorie și aceasta este cea mai frecventă caracteristică a sindromului. Debutând distal, aceasta are o evoluție proximală; afectarea musculaturii respiratorii poate fi întâlnită, dar durerea ca și semnele prinderii nervilor cranieni sau disfuncțiile vegetative sunt neobișnuite. De obicei se înregistrează o creștere a proteinelor din LCR, uneori depășind 200 mg/100 ml fără modificări ale celularității. Viteza de conducere motorie și senzitivă la nivelul nervilor este mult scăzută, iar biopsia țesutului nervos evidențiază demielinizarea segmentară și degenerarea axonală. În unele cazuri au fost determinați anticorpi anti-glicoproteine asociate mielinei, în prezența unei paraproteine IgM, și s-a admis lezarea nervilor prin intermediul complementului. Edemul papilar este frecvent asociat creșterii presiunii LCR, evidențiindu-se în 40–60% din cazuri.

### Organomegalia

Ficatul este organul cel mai adesea mărit de volum (în unele cazuri până la 80%) și splenomegalia este evidențiată în aproape un sfert dintre cazuri. Este frecventă limfadenopatia (60% din cazuri) și la mulți pacienți patologia este cea din boala Castleman (hiperplazia angiofoliculară a ganglionilor); aceasta poate fi sau de tip vascular hialin sau de tip celular plasmatic, în acest caz asociindu-se simptome generale (sistemice) și adesea un prognostic rezervat. Adenopatiile se întâlnesc cel mai obișnuit la nivelul mediastinului și abdomenului.

### Endocrinopatia

Cea mai frecventă disfuncție endocrină asociată sindromului POEMS este gonadală, cu amenoree, prezentă la aproape toate cazurile înregistrate la femeile adulte. La 70% dintre pacienții de sex masculin se întâlnește ginecomastia, impotența sau ambele. Frecvent întâlnită este și hipotiroidia cu sau fără creșterea nivelurilor plasmatiche ale hormonului stimulator tiroidian; mai rar se înregistrează insuficiența adrenocorticoarenală, intoleranță la glucoză și hiperprolactinemie.

### Gammopatia monoclonală

La 60–75% dintre pacienții cu alte manifestări ale sindromului POEMS se evidențiază creșterea monoclonală a imunoglobulinelor, mai adesea IgG decât IgA. Spre deosebire de aspectele caracteristice mielomului, unde predomină lanțurile ușoare Kappa față de cele Lambda în proporție de 2:1, în sindromul POEMS la circa 80% din cazuri sunt în exces lanțurile Lambda. Aceste anomalii ale imunoglobulinelor se asociază cu multiple leziuni mielomatoase la nivelul oaselor. Acestea pot fi leziuni sclerotice, unice, adesea nedureroase, care apar la 60% dintre cazuri. S-au înregistrat așa-numitele leziuni circumscrise, cu o zonă periferică de scleroză în jurul unui centru translucid, dar zonele clasice translucide, ca în mielomul multiplu, sunt rare. Biopsia zonelor osoase afectate evidențiază un exces de celule plasmatiche monoclonale, dar examinarea de rutină a măduvei osoase arată o astfel de creștere a celulelor plasmatiche doar la 40% din cazuri.

Există și câteva exemple de creștere policlonală a imunoglobulinelor ce se asociază altor manifestări ale sindromului POEMS, la pacienții care au fost expuși solvenților organici sau altor substanțe chimice.

### Alte semne

Au fost descrise o serie de semne mai rar întâlnite, și acestea sunt prezentate în tabelul 17.1. Unele combinații ale acestor semne pot coincide cu evidențierea unui titru crescut de anticorpi antinucleari și/sau factor antinuclear. Datorită afectării multisistemice în majoritatea cazurilor de sindrom POEMS, diagnosticul diferențial cu lupusul eritematos sistemic poate fi în unele cazuri foarte dificil.

**Tabelul 17.1. Simptome asociate sindromului POEMS**

Edem, revărsate pleurale și ascită
Policitemie cu leucocitoză și trombocitemie
Febră și stare generală proastă
Fenomene Raynaud
Hipocratism digital
Cardiomiopatie dilatativă
Proteinurie și modificări microangiopatice ale glomerulilor renali
Erupții similare sindromului carcinoid
Calcificări vasculare periferice premature inexplicabile

### Tratament

Raportarea unor cazuri de remisiune după îndepărtarea sau iradierea leziunilor osoase focale sugerează că, cel puțin în unele



cazuri, producția de celule plasmatică anormale poate juca un rol important în apariția sindromului. S-a sugerat că interleukina 6 ar fi mediator în unele cazuri, fără a se demonstra acest lucru.

Mai frecvent este necesară o terapie medicamentoasă și o mare diversitate de produse au fost utilizate cu succes. Există multe studii care comunică răspunsuri favorabile sau foarte bune la doze mari de corticoizi. Alte preparate folosite includ: azatioprina, ciclofosfamida, clorambucilul, citozinarabinozida, tioguanina și chiar tamoxifenul și interferonul recombinat. Datorită numărului mare de comunicări cu privire la eficacitatea acestor produse este totuși recomandabil să se înceapă tratamentul cu o combinație de prednison (40–60 mg/zi) și azatioprină (2–2,5 mg/kg/zi) sau o doză similară de ciclofosfamidă. Eficacitatea tratamentului este foarte variabilă. Multe cazuri au o evoluție bună mai mulți ani. Altele nu au, și aceasta este probabil o reflectare a heterogenității bolii, pe care o putem recunoaște la un moment dat prin descriere, fără a-i înțelege patogenia.

### Bibliografie

Bardwick, P.A., Zvaifler, N.J., Gill, G.N., Newman, D., Greenway, G.D. and Resnick, D.L. (1980). *Plasma cell dyscrasia with*

*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin change, the POEMS syndrome*. În: *Medicine* (Baltimore). 59, 311-22.

\*\*\* *Case records of the Massachusetts Hospital* (1992). În: *New England Journal of Medicine*. 327, 101-421.

Jackson, A. and Burton, I.E. (1990). *A case of POEMS syndrome associated with essential thrombocythaemia and dermal mastocytosis*. În: *Postgraduate Medical Journal* 66, 761-7.

Mandler, R.N., Kerrigan, D.P., Smart, J., Kuis, W., Viliger, P. and Lotz, M. (1992). *Castleman's disease in POEMS syndrome with elevated Interleukin-6*. În: *Cancer* 69, 2697-703.

Miralles, G.D., O'Fallon, J.R. and Talley, N.J. (1992). *Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy. The spectrum of POEMS syndrome*. În: *New England Journal of Medicine* 327, 1919-23.

Mizuri, S. et al. (1991). *Renal involvement in POEMS syndrome*. În: *Nephron* 59, 153-6.

Murphy, N. and Schumaker, H.R. (1992). *POEMS syndrome in systemic lupus erythematosus* 19, 796-9. În: *Journal of Rheumatology*.

Shimpo, S. (1968). *Solitary plasmacytoma with polyneuritis and endocrine disturbances*. În: *Japanese Journal of Clinical Medicine* 26, 244-56.



# 18. Anomalii de dezvoltare ale sistemului nervos

D. GARDNER-MEDWIN

(Traducerea: Ioana Cretescu, Virgil Apostol)

## Introducere

În aproximativ 1% din totalul nașterilor, nou-născutul prezintă o malformație a sistemului nervos. Aproximativ 2% dintre copiii de vârstă școlară prezintă retard mental și cel puțin 3% dintre cei postșcolarizați au o anumită formă de handicap neurologic.

Tuburările de dezvoltare sunt definite prin coexistența efectelor reciproce ale leziunilor sau funcțiilor patologice și continuarea creșterii și dezvoltării. Agenezia primară sau distrugerea timpurie a unor structuri este urmată de dezvoltarea anormală sau disgenezia structurilor corelate. Acest fenomen este mai clar dacă se produce în timpul embriogenezei, dar are loc în sens anatomic cel puțin până la vârsta de 2 ani, iar toate leziunile neurologice timpurii au efecte în dezvoltarea funcțională și în integrarea socială a copiilor atât timp cât personalitatea și tiparul de viață continuă să se formeze.

Sindromul Down, spina bifida și sindromul X fragil sunt cele mai frecvente entități, dar câteva sute de anomalii și sindroame se adaugă și o varietate de defecte genetice, agenți toxici și accidente, majoritatea puțin înțelese, pot interfera cu dezvoltarea complexă a sistemului nervos înainte sau după naștere. În mod ideal, ar trebui să fie posibilă clasificarea tulburărilor de dezvoltare după trăsături clinice sau patogenie, după procesul de dezvoltare implicat sau după cauză. În practică, nici una dintre acestea nu este complet fezabilă. O varietate de cauze pot produce

aceleași efecte clinice și patologice și durata tulburării este, de obicei, mai importantă decât natura ei în determinarea consecințelor. În ultima decadă, un număr crescând de sindroame malformative a fost găsit a fi produs de microdeteriorări genetice. Cu toate acestea, în cele mai multe malformații de dezvoltare cauza este necunoscută și, în timp ce pentru unele originea poate fi datată într-un anumit stadiu al embriogenezei, pentru altele defectele se întind în mod evident pe o lungă perioadă de dezvoltare. Tabelele 18.1 și 18.2 ilustrează anumite asociații cunoscute, dar clasificarea în acest capitol se face după o bază clinică și anatomică.

Evaluarea neurologică a pacientului cu tulburări de dezvoltare ale sistemului nervos trebuie să permită identificarea:

- 1) sediului leziunii/leziunilor;
- 2) morfopatologia leziunilor;
- 3) natura și gradul efectelor handicapului asupra pacientului și familiei;
- 4) riscul de recurență genetică pentru alți membri ai familiei;
- 5) orice posibilitate de tratament specific.

Tratamentul destinat ușurării handicapului este posibil în toate cazurile, fiind îndreptat fie către îmbunătățirea performanței pacientului fie pentru tulburările cu cel mai mare handicap, pentru a aduce alinare părinților și familiei care sunt cei mai afectați în astfel de situații.

Tabelul 18.1. Dezvoltarea creierului și malformațiile

Stadiul postovulației	Procesul de dezvoltare	Malformații corelate
Preconcepție până la ziua a 3-a	<i>Gametogeneză</i> Gametogeneză, diviziune celulară timpurie	Anomalii cromozomiale, tuburări genetice mutante
Zilele 15-17	<i>Embriogeneză</i> Placă neurală	Nici una sau letale
Zilele 18-30	Notocord prezent	Tulburări de inducție - modificări vertebrale ?; cordoame ? teratoame?; holoprozencefalie?
Zilele 22-24 la peste 40	Apar telencefalul și veziculele optice	Holoprozencefalie
Zilele 24-26	Închiderea neuroporului anterior	Anencefalie
Zilele 26-32	Proliferarea celulelor creștelor neurale	Sindroamele neurocutanate (?) Sindromul Sturge-Weber (?)
Zilele 26-28	Închiderea neuroporului posterior	Spina bifida
Zilele 28-32	Formarea rădăcinilor nervilor spinali	Intoxicație cu thalidomidă
Ziua 30 - săptămâna 25 (mai ales săptămânile 10-18)	Proliferare neuronală și vasculară	Microencefalie primară ?; megalencefalie ?; tumori cu celule embrionare
Săptămânile 7-20 +	Migrarea neuronală	Lissencefalie luna 3-6; Sindromul Zellweger ?; sindrom alcoolic fetal; agenezia de corp calos, săptămânile 10-15; craniofaringioame ? Distrucția produce hidranencefalia sau polimicrogiria
Săptămânile 4 - 8	Formarea vermisului cerebelos	Sindromul Dandy-Walker; sindromul Joubert
	<i>Dezvoltare fetală tardivă</i>	
Săptămâna 20 - 4 ani	Proliferare glială	Malnutriție fetală; microcefalie secundară
Săptămâna 18 - a doua decadă (mai ales săptămâna 32-2 ani)	Formarea mielinei	Tulburări ale aminoacizilor și leucodistrofii
După săptămâna 18 până la peste 4 ani	Formarea sinapselor	Fenilketonuria ?; sindroamele de "deprivare" secundare



Tabelul 18.2. Unele cauze ale malformațiilor prenatale

Cauza	Efecte sau exemple
Translocarea parentală echilibrată	Tuburări cromozomiale
Microdeteriorări	Sindromul Angelman, de Lange
Defecte unice de genă	Exemple: Sindroamele Crouzon, Meckel, Aicardi, Zellweger
Vârsta maternă scăzută	Displazia septo-optică?; paralizie cerebrală
Vârsta maternă înaintată	Sindrom Down
Vârsta paternă înaintată	Mutații genetice
Iradieri	Microcefalie, retard, defecte cerebeloase
Traumatisme	Exemple: amniocenteză, tentativă de avort, hipotensiune maternă
Febră maternă	Retard și dismorfism
Toxine exogene	Exemplu: thalidomide, alcool, substanțe organomercuriale
Toxine endogene	
Materne	Fenilketonuria maternă sau diabet
Fetale	Exemplu: sindromul Zellweger
Deficiențe nutriționale generale sau insuficiență placentară	Microcefalie, retard; predispoziție pentru asfixia perinatală
Deficiențe nutriționale specifice	Deficiența de iod (endemică ?); vitamine; defecte de tub neural
Infecții intrauterine	Citomegalovirus, rubeolă, etc.
Moartea unui făt gemelar	Microcefalie, encefalomalacie la supraviețuitor

Tabelul 18.3. Cauze de retard mental sever <sup>(a)</sup>

	Moser și Wolf (1971) (IQ < 70) <sup>(b)</sup>	Turner (1975) (IQ < 50) <sup>(c)</sup>
Tuburări metabolice și genetice	4,2	11,6
Sindromul Down	17,0	[18]
Alte anomalii cromozomiale	1,7	1,1
Sindroame cu anomalii multiple	5,9	2,7
Malformațiile congenitale ale sistemului nervos central	4,7	3,9
Infecții prenatale	2,8	1,9
Infecții postnatale	3,9	5,3
Encefalopatii perinatale	17,4	11,9
Traumatisme postnatale etc.	1,9	1,9
Necunoscute cu semne neurologice:	20,2	
– cu crize epileptice dar fără semne	3,0	
– fără crize epileptice sau semne neurologice	16,1	
Altele	1,3	–

(a) Cifre procentuale adaptate după datele originale.

(b) 1378 de rezidenți instituționalizați (IQ &lt; 50 în 78% din cazuri); toate vârstele.

(c) 1000 de copii cu IQ &lt; 51; sindromul Down estimat separat.

## Retardul mental

Întârzierea mintală sau deteriorarea intelectuală este definită ca o alterarea permanentă a inteligenței ce necesită îngrijire sau instruire specială; în deteriorarea severă, pacientul este incapabil de a avea o viață independentă și de a se apăra singur față de solicitări exterioare excesive. Din scopuri educaționale, copiii sunt clasificați ca având “scăderea abilității de a învăța” moderată sau severă. Coeficientul de inteligență variază între 50 și 69, sau, respectiv, sub 50. Inabilitatea profundă de învățare implică un coeficient de inteligență sub 30. Printre copiii de vârstă școlară indicele de prevalență pentru scăderea moderată a abilității de învățare variază între 15 și 25 la 1000, iar pentru cea severă între 3 și 4 la 1000. În plus, mulți copii suferă de grade mai scăzute, și frecvent de un anume model de dificultăți de învățare ce necesită ajutor special la școală.

Retardul mental sever este întâlnit aproape la fel de frecvent în toate grupurile socio-economice. Este de obicei asociat cu o patologie cerebrală identificabilă (tabelul 18.3). Handicapul moderat este asociat mai rar cu o patologie cerebrală identificabilă: anumite cazuri fac parte din zona inferioară a scalei inteligenței umane normale, altele au la bază doar o leziune minimă. Factorilor

poligenici ereditari din familiile cu grad de inteligență scăzută li se adaugă și efectele privării de stimulare intelectuală sau de formare, insuficiența a unor tipare maladaptative de comportament și, în anumite familii, efectele subnutriției, deprivării emoționale sau agresiunilor.

Responsabilitățile medicului pentru această parte importantă a societății se îndreaptă către trei mari arii:

1) diagnosticul precoce al retardului mental și diagnosticul diferențial cu alte cauze de întârziere sau deviere a dezvoltării;

2) identificarea cauzelor specifice ale retardului mental și sfat genetic sau, dacă este posibil, tratament;

3) identificarea și tratarea oricăror handicapuri asociate, implicând tulburări de vedere, de auz, de comportament, de îndemânare motorie sau epileptice.

Retardul poate fi previzibil de la naștere dacă se identifică un sindrom malformativ important sau microcefalie. Cu toate acestea, anumiți nou-născuți cu aspect anormal, de exemplu cei cu sindrom Treacher-Collins sau sindrom Moebius, sau cu anumite disostoze craniofaciale, pot avea o inteligență normală. Alți copii cu risc de handicap din cauza unor factori agresanți în perioada de gestație sau la naștere sau cu simptome cerebrale severe în faza de nou-născut trebuie evaluați în mod regulat și le trebuie oferite o stimulare specială și sprijin până când statusul de dezvoltare se



conturează. Acești copii, cât și cei care trebuie luați în atenție din cauza unor întârzieri în dezvoltarea motorie, a limbajului sau comportamentale, nu trebuie să fie considerați retardați intelectual atât timp cât alte posibilități, mai ales surditatea, handicapuri specifice motorii sau ale limbajului, autismul infantil, deprivarea emoțională sau boala cronică nu au fost excluse. Tehnici de apreciere a gradului de dezvoltare pot fi folosite pentru screeningul populației de copii întârziți; analiza naturii și gradului handicapului impune evaluări repetate făcute de echipe competente pentru perioade lungi ale copilăriei, asociate întotdeauna cu stimularea, oferirea unor posibilități de a învăța și evaluări repetate ale răspunsurilor la aceste intervenții.

O dată identificat sau suspectat handicapul mental, trebuie căutată cauza sa. În cele mai multe studii efectuate pe scară mare, 20–40% din cauze sunt de natură necunoscută și, din ceea ce rămâne, aproximativ 2/3 au originea înainte de naștere și 1/3 sunt dobândite în perioadă perinatală sau mai târziu. Un istoric de gestație sau naștere prelungită poate releva "factori de risc". Căutarea și găsirea unor trăsături dismorfe pot oferi argumente nu numai pentru sindroame specifice dar, uneori, și pentru precizarea momentului leziunii în relație cu embriogeneza. Anomalii ale staturii sau ale creșterii capului sunt alte argumente în multe cazuri. În această etapă, cercetarea bibliografiei sau a unor baze de date despre sindroamele dismorfe poate preveni efectuarea altor investigații. Profunzimea investigațiilor pentru un copil cu handicap mental va depinde de datele clinice dar, de obicei, este îndreptată spre identificarea infecțiilor congenitale, a anomaliilor cromozomiale, a sindroamelor de deteriorări sau a erorilor metabolice care sunt compatibile cu tabloul clinic. Unele dintre tulburările metabolice ale aminoacizilor sau mucopolizaharidelor pot prezenta retard necaracteristic. Tablourile clinice ce necesită investigații extinse pentru erori metabolice includ:

- 1) involuție;
- 2) microcefalie sau megalencefalie progresivă;
- 3) epilepsie deteriorantă;
- 4) semne neurologice progresive;
- 5) deteriorarea neurologică intermitentă, mai ales în timpul infecțiilor sau postului;
- 6) anomalii sugestive oculare, scheletice, abdominale, ale pielii sau părului;
- 7) un istoric familial sugestiv.

La pacienții de sex masculin cu retard mental necaracteristic și neexplicat trebuie excluse sindromul X-fragil și stadiul preclinic al distrofiei musculare Duchenne.

Cauzele tratabile (sau parțial tratabile) ale retardului mental sunt puține și, de obicei, sunt indicate de simptome progresive sau fluctuante. Exemple sunt hipotiroidismul congenital, fenilketonuria, galactosemia și anumite tulburări neuro-metabolice cu răspuns la vitamine, tulburări compresive, mai ales hidrocefalia, hematoamele subdurale bilaterale sau craniosinostoza și anumite sindroame epileptice ce pot duce la status epileptic minor.

### Tulburările specifice de învățare

Handicapurile ușoare sau medii sunt mai frecvente, sunt recunoscute mai tardiv și adeseori mai prost îngrijite decât cele severe. Copilul cu inteligența în "limite normale", dar sub media familiei sale, și copilul cu inteligență normală dar cu o tulburare specifică de învățare, cu un ușor handicap motor, sau cu o tulburare de comportament pot suferi din cauza lipsei de răbdare și de înțelegere a familiei și profesorilor. Dacă ajung să fie supuse atenției medicale simptome ca dislexia, neîndemânarea sau hiperkinezia, ele riscă să fie ridicate în mod fals la stadiul de diagnostic. În astfel de cazuri, căutarea semnelor neurologice de

rutină de către neurolog trebuie completată de către un psiholog dornic să analizeze defectele de percepție și de concentrare, de deconectarea senzomotorie etc. Această ofertă un punct de plecare pentru analiza cauzelor tulburărilor și pentru planificarea remediilor educaționale. Etiologia tulburărilor specifice de învățare este arareori identificabilă cu certitudine. Factorii genetici și prenatali sau factorii de risc perinatali trebuie examinați în mod critic înainte de a fi acceptați ca fiind relevanți. Epilepsia sau un istoric de traumatism craniocerebral, encefalita sau meningita sunt găsite doar într-o minoritate de cazuri. Tulburările cognitive sunt în mod ocazional simptomul decelabil al panencefalitei sclerozante subacute sau al adrenoleucodistrofiei, coreei Huntington sau al altor encefalite evolutive genetice; în cazurile neobișnuite este necesară urmărirea pacientului pentru a decela suferința progresivă. Există o incidență crescută a apraxiei congenitale în tulburările de reduplicare a cromozomilor sexuali.

### Autismul infantil

Aceasta este o formă particulară de deviere și întârziere în comportament, descrisă în 1943 de Kramer. Copiii autiști arată normal, chiar plăcut, dar tulburarea severă de limbaj și lipsa raportului emoțional sau chiar al contactului cu privirea sunt bariere importante în comunicare. Singuratici și ordonați, frecvent chinuți de schimbările în viața de rutină, tratează oamenii ca pe obiecte, uneori ca pe obiecte favorite, și se exprimă cu sunete lipsite de sens. Vorbirea și gestică sunt absente la început, în cel mai bun caz reprezentate de ecouri sau stereotipii. Aproximativ jumătate ajung la un limbaj folosibil cam pe la vârsta de 5 ani, dar nu și la conversații. Jocul este repetitiv, lipsit de plăcere și de imaginație, ritualistic dar uneori cu îndemânare mecanică. Înțepatul obiectelor și mersul pe vârfuri sunt obiceiuri frecvente. Comportamentul adaptativ este adeseori întârziat în mod marcat, deși uneori este aproape normal: 40% au coeficient de inteligență sub 50 și 30% au peste 70. Aproximativ 25% dezvoltă epilepsie, de obicei în adolescență. 10% devin adulți parțial independenți.

Cei mai mulți copii autiști sunt anormali încă de la naștere; la câțiva, o regresie a limbajului și a comportamentului apare în al doilea an, după o perioadă inițială normală de dezvoltare. La acești copii, bolile neurodegenerative, sindromul Rett, sindromul afazic epileptic, statusul epileptic minor și psihozele intră în diagnosticul diferențial.

Comportamentul autistic este uneori întâlnit la copiii cu surditate sau la cei cu tulburări grave ale limbajului; aici, acest comportament pare să rezulte din bariere în comunicație. Este de asemenea frecvent dar nu constant în anumite entități clinicopatologice, mai ales în scleroza tuberoasă și în sindromul X-fragil. Într-adevăr, el poate fi întotdeauna secundar sau nespecific și autismul pur, sui-generis, ar putea fi inexistent, dar comportamentul tipic este atât de des întâlnit fără o cauză evidentă, încât rămâne un concept nosologic folositor până când etiologia sa va fi mai bine înțeleasă. Nu au fost găsite modificări neuro-patologice sau biochimice importante, deși hipoplazia cerebeloasă, deficitul de argininsuccinază sau anomalii minore ale metabolismului purinic au fost descrise în câteva cazuri. Incidența este de 0,2 până la 0,4 la 1000 și este mai mare la băieți decât la fete.

Sindromul Asperger este un sindrom comportamental analog, posibil o variantă de autism, cu inteligența ușor afectată sau normală, afectând de obicei băieții. Cei afectați au tendința de a merge și de a vorbi mai târziu, rămânând neîndemânatici. Ei sunt în mod tipic mai mult neadaptați social decât rezervați, neprietenoși, mai mult ignoranți decât nepăsători față de sentimentele celorlalți, pedanți în maniere, cu interese intense dar înguste, implicând mai ales fapte din memorie decât înțelegerea imediată. Fiziopatologia este necunoscută.



În ambele sindroame, identificarea naturii problemei aduce un sprijin părinților și îndreaptă mijloacele educaționale speciale împotriva prognosticului social în general rezervat.

## Anomalii cromozomiale

### Sindromul Down (Trisomia 21)

Aceasta este cea mai frecventă cauză unifactorială de retard mental. Contribuie cu 20–30% la prevalența în populația totală iar în spitalele mari pentru retardați mintali, aproximativ 15–20% din internați au sindrom Down. Faciesul familial poate fi recunoscut în picturile renaștentiste, dar prima descriere de caz a fost făcută în 1846 de către Seguin, cu 20 de ani înaintea prezentării lui Langdon Down. În 1959, la 3 ani după ce s-a descoperit că numărul cromozomilor umani este de 46, un cromozom suplimentar G a fost descoperit în sindromul Down de către Lejeune și Jacobs și colaboratori.

Trisomia 21 prin lipsa disjuncției este responsabilă de 92% din cazuri. Restul se datorează translocării, de obicei către grupurile cromozomiale F sau G, sau arareori mozaicismul parental. Neuropatologia consecutivă nu este foarte evidentă, dar greutatea creierului este scăzută cu hipoplazia relativă a girilor temporali superiori și a cerebelului. Tiparul girilor este simplificat iar densitatea neuronilor corticali și a numărului de sinapse sunt scăzute.

Incidența naturală este de aproximativ 1,5 la 1000 de nașteri vii pentru cele mai multe dintre rase. Ea crește exponențial cu creșterea vârstei materne (0,38% la vârsta de 35 ani, 3,75% la vârsta de 46 de ani). Există anumite dovezi că hipotiroidismul matern este un factor predispozant ocazional. Studiile asupra avoturilor spontane sugerează că 2/3 din fetoșii cu trisomie 21 nu ajung la termen. Folosirea crescândă a amniocentezei pentru screeningul anomaliilor cromozomiale la mame peste vârsta de 35 de ani a dus la scăderea incidenței.

### Trăsături clinice

Trăsăturile clinice majore sunt fața rotundă și plată, cu fante palpebrale ușor oblice în sus, aspect pătat al irisului, epicanthusul, brahicefalia, statura mică, membre scurte, mâinile și degetele mici, falangele scurte la degetul cinci, clinodactilia, șanțuri palmare transverse, limba cu fisuri evidente, urechile hipoplazice și hipotonia infantilă. Anumite anomalii dermatoglice (mai mult de 8 șanțuri digitale ulnare și triradii axiale distale) sunt caracteristice. Pliuri cutanate ample la nivelul cefei și hipotonia pot fi foarte evidente la naștere. Dezvoltarea mersului este întârziată și de-a lungul vieții el rămâne cu bază largă de susținere; vorbirea este de obicei dizartrică și răgușită. Strabismul, nistagmusul și miopia sunt obișnuite.

Coeficientul de inteligență variază în mod obișnuit între 20 și 80, cel mai frecvent fiind între 35 și 55. Rarele cazuri de mozaicism sunt mai inteligente.

Îndemânarea pentru actele de autoîngrijire, afectul personal, un anume sens al umorului, posibilitatea de a imita, aprecierea muzicii sunt relativ bine păstrate, în timp ce gândirea abstractă și aptitudinile matematice sunt foarte sărace. O scădere a gradului de inteligență este uneori observată în copilăria târzie sau ulterior. Responsabile pentru aceasta pot fi instituționalizarea sau hipotiroidismul, dar demența asociată cu modificări structurale caracteristice bolii Alzheimer este, de asemenea, o complicație

frecventă și specifică chiar și în copilărie dar mai frecvent după vârsta de 30 de ani. Aceasta pare a fi asociată cu localizarea pe cromozomul 21 a genei proteinei precursora a amiloidului (una dintre numeroasele mutații genetice care predispun la boala Alzheimer).

Puțini adulți supraviețuiesc după vârsta de 50 de ani.

### Complicații

Complicațiile neurologice în copilărie includ epilepsia centrencefalică până la 10% din cazuri, spasmul infantil fiind în mod special asociat cu un handicap ulterior sever. Ocazional, compresia medulară datorată dislocării atlantoaxiale produce o tetrapareză bruscă sau progresivă.

Complicațiile grave pot apărea în prima copilărie ca rezultat al unor malformații frecvent asociate, mai ales boli congenitale cardiace (în aproape 40% din cazuri), atrezie duodenală (2,5%) sau anus neperforat (0,7%). Defectele cardiace sunt, în ordinea descrescătoare a frecvenței, defecte septale atriale și ventriculare, tetralogia Fallot și ductul patent. Obstrucția respiratorie prin vegetații adenoidale în faringe hipoplazic și pneumonia de aspirație sunt, de asemenea, frecvente. Leucemia acută mieloblastică la nou-născut și leucemia limfoblastică la copiii mai mari sunt ambele relativ frecvente, dar răspunsul leucemoid tranzitor este o sursă de eroare; împreună, ele afectează 1% din toate cazurile de sindrom Down. Hipotiroidismul autoimun dobândit reprezintă o asociere frecventă. Multe fete sunt subfertile, dar sarcina se poate produce; băieții sunt sterili. O complicație supărătoare în viața adultă este încheșurarea corneeană consecutivă keratoconusului.

Adesea, timpuriu în viață, trebuie luate decizii dificile legate de tratarea complicațiilor ce amenință viața. Abordarea cu încredință a tratării bolilor cardiace sau a epilepsiei, de exemplu, duce adesea la simptome ulterioare mai grave și mai supărătoare. Este bine de tratat prompt și eficient problemele nefatale ale pacienților, pentru a împiedica atât suferința acestora, cât și pentru a ajuta părinții în încercările lor de a face viața copilului cât mai suportabilă. Cei mai mulți copii cu sindrom Down sunt crescuți de familiile lor și ulterior, în viață, abilitatea lor socială relativ bună face posibilă instituționalizarea cu posibilități de muncă.

Prevenția depinde de screeningul mamelor "vârstnice" prin amniocenteză sau biopsie de vilii corionici sau prin sfat genetic după controlul ambilor părinți și, dacă este necesar, a altor rude, pentru translocări echilibrate. Un nivel scăzut de alfa-fetoproteină serică maternă este un marker potențial folositor pentru sindromul Down și un nivel normal poate reduce necesitatea amniocentezei în sarcinile cu risc scăzut.

### Alte trisomii

*Trisomia 13 și trisomia 18* sunt sindroame malformative relativ frecvente la naștere, dar sunt aproape întotdeauna letale. Următoarele trisomii rare sunt compatibile cu supraviețuirea până la vârsta adultă.

În *trisomia 22* inteligența poate fi normală, deși cele mai multe cazuri au handicap mental. Trăsăturile obișnuite sunt palatoschisis, coloboma irisului, apendice preauricular, atrezie anală și boli cardiace congenitale, existând și numeroase variante. Mulți supraviețuiesc până la vârsta adultă. Afectarea familială este frecventă și determinarea cariotipului și sfatul genetic sunt importante.

*Trisomia 8 și normal /trisomia 8 mozaic.* Inteligența variază de la normal la handicap sever. Se întâlnesc vertebre suplimentare, dolicocefalie, hipertelorism, buza de jos groasă și căzută, urechi displazice, nas bulbos, palat înalt arcuit, patele absente, șanțuri



palmare și plantare adânci, piele groasă și boli congenitale cardiace. Agenesia corpului calos se întâlnește în cele mai multe cazuri, dacă nu chiar la toate. Tonusul muscular crescut și redoarea articulară pot apărea mai târziu.

*Trisomia 9p* este caracterizată de retard mental, statură mică, microcefalie, hipertelorism, punte nazală proeminentă, urechi simple, degete mici (mai ales al cincilea) și unghii hipoplazice.

### Aspecte neurologice ale aneuploidiilor cromozomului sexual

Retardul mental se întâlnește în unele cazuri de sindrom Klinefelter (sindromul XXY), în care coeficientul de inteligență obișnuit este inferior cu 10 puncte față de normal, dar se întâlnește cu frecvență și severitate crescute în sindroamele XXXY și XXXXY. Apatia, lipsa emoțiilor și oboseala sunt obișnuite, iar hipotonia, tulburările specifice de învățare, tremorul și apraxia congenitală pot fi asociate cu aceste boli, dar nu în mod constant. Bărbații cu XYY sau XYYY au de obicei un retard mental ușor sau nu sunt retardati, dar aceste anomalii au fost asociate cu un comportament antisocial. Fetele cu sindrom Turner (45X) sunt în general de inteligență medie, dar se întâlnește o importanță scădere a îndemânării în comparație cu limbajul, împreună cu un simț defectuos al numerelor și cu dezorientare dreapta-stânga.

### Sindroamele de deleție și alte defecte structurale cromozomiale

Delețiile importante ale unor părți cromozomiale sunt fatale înainte de naștere sau în prima copilărie. Delețiile mici, deși compatibile cu supraviețuirea, sunt mai greu de demonstrat. Grouchy, în 1963, a descris un pacient cu  $18p^-$ . Puțin după aceea, Lejeune și colaboratorii săi au descris primul pacient cu sindromul "cri du chat", în care deleția relativ mare a brațului scurt al cromozomului 5 ( $5p^-$ ) este compatibilă cu supraviețuirea cel puțin până în decada a șasea. Sindroamele asociate cu delețiile  $4p^-$ ,  $13p^-$ ,  $18q^-$  și  $21p^-$  au fost identificate în anii 60. Cu tehnici îmbunătățite, delețiile mici, duplicațiile și defectele structurale cromozomiale au fost asociate cu sindroame bine cunoscute dinainte ca, de exemplu, sindromul Prader-Willi și, mai important, cu anumite cazuri de retard mental legat de cromozomul X care nu erau identificate ca având o entitate recunoscută până la descoperirea locusului fragil pe cromozomul X, care actualmente dă și numele sindromului. Dezvoltarea geneticii moleculare din ultima decadă a confirmat prezicerile anterioare că multe sindroame malformative familiale sunt provocate de deleții cromozomiale și fără îndoială că vor mai fi descoperite și altele. Cele mai multe deleții sunt mutații sporadice *de novo*, dar, în unele împrejurări, transmiterea după modele mendeliene simple le fac să semene cu defectele de genă simple. Exemplele următoare sunt de sindroame de deleție cu implicații dincolo de perioada primei copilării.

#### Sindromul "cri du chat" ( $5p^-$ )

Acesta se întâlnește la aproximativ o naștere la 50 000. Anumite cazuri sunt familiale, cu translocare echilibrată a fragmentului deleționat la unul dintre părinți. Retardul mental este de obicei profund, dar poate fi și atât de ușor încât să cuprindă o tulburare selectivă de învățare, gradul de retard fiind strâns corelat cu dimensiunea deleției. Alte trăsături importante sunt remarcabil de constante: statură mică, un țipăt mieunat în primii ani de viață

și o anatomie laringiană modificată, microcefalie, o punte nazală largă, epicantus, uneori hipertelorism și micrognație. Dificultățile în hrănirea neonatală și cele respiratorii sunt frecvente. Aproximativ 30% din cazuri au boli congenitale cardiace. Multe cazuri ajung la vârsta adultă.

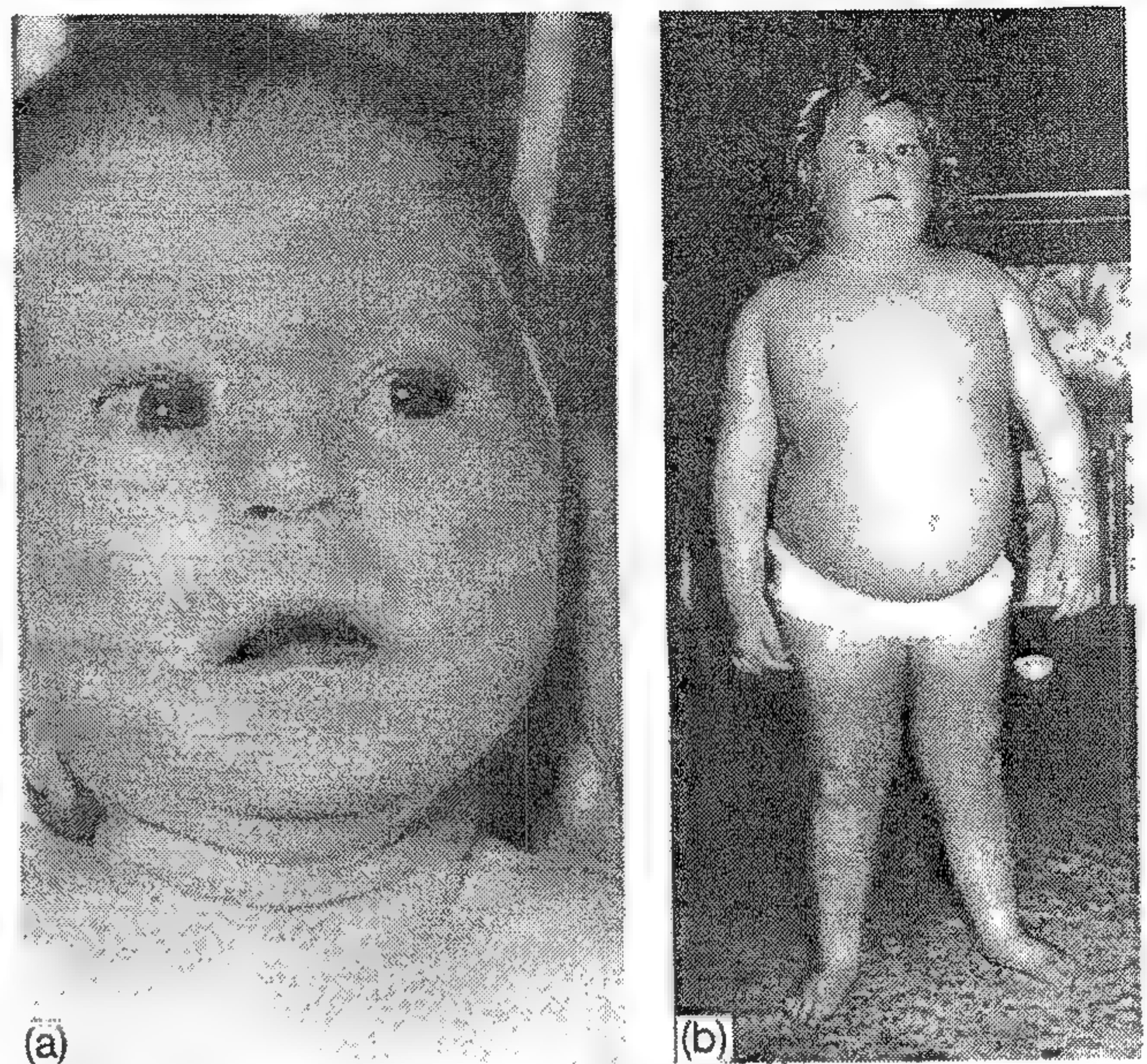


Fig. 18.1. Sindrom Prader-Willi. Același pacient la 3 săptămâni (a) și la 5 ani (b); hipotonie infantilă severă iar mai târziu retard mental moderat și obezitate.

### $\alpha$ -Talasemia și retardul mental

Două sindroame distincte combină aceste trăsături. Atenția asupra lor a fost mai întâi atrasă de descoperirea în eritrocite a incluziunilor de hemoglobină H, dar în cel de-al doilea sindrom acestea nu au fost întotdeauna detectate.

Într-un sindrom, anemia semnificativă și întârzierea mintală moderată, relativ lipsită de trăsături, sunt asociate cu deleția complexului de gene al  $\alpha$ -globinelor la  $16p13.3$ . Un singur părinte poartă caracterile genetice ale alfatalasemiei.

Celălalt sindrom produce doar o anemie ușoară, dar cu retard mental important, iar deleția nu există în genele  $\alpha$ -globinelor. Moștenirea este legată de sex și gena, acum identificată ca  $XH_2$ , codifică pentru un factor de transcripție care este exprimat în viața fetală timpurie. Hipotonia și organele genitale mici la naștere, mersul întârziat și imposibilitatea dezvoltării limbajului sau a continenței sunt asociate cu un facies caracteristic (fante palpebrale mici, telecantus, hipoplazia feței în zona mijlocie și a punții nazale, nări răsfrânte, incisivi distanțați, limba protruzionată), cu microcefalie și statură mică.

#### Sindromul Angelman

Numit mai demult sindromul "cățelului fericit", din cauză zâmbetului fericit caracteristic, cu cascade de râs nemotivate, mișcări bruște și mers ataxic cu bază largă de susținere, provoacă întotdeauna retard mental sever fără posibilitate vorbirii, dar cu anume abilitate de a se exprima prin gesturi; alte trăsături sunt microcefalia, protruzia linguală, prognatismul



epilepsia în aproape 80% din cazuri (frecvent rezistentă, în crizele grupate) și o electroencefalogramă caracteristică (vârfuri și unde lente ritmice la închiderea ochilor). Sindromul nu este progresiv și este de obicei sporadic, cu o incidență de aproximativ 1 la 20 000.

O deleție *de novo* 15q11–13 a cromozomului provenit de la mamă, este găsită în cel puțin 2/3 din cazuri: altele câteva arată disomie uniparentală, derivând ambele copii ale cromozomului 15 de la tată și ceea ce rămâne se presupune a avea o mutație punctiformă în gena maternă. În acest din urmă grup, rudele pot fi afectate. Aceeași deleție 15q11–13, când afectează cromozomul patern, produce un sindrom diferit, Prader-Willi (a se vedea mai jos). Patogeneza diferită pentru aceste două sindroame rămâne o enigmă.

### Sindromul De Lange

Această tulburare se distinge prin întârziere mentală severă, statură mică, strigăt ascuțit, microcefalie, hirsutism, gene lungi, nas mic și cârn, mâini și picioare mici și anomalii scheletice minore variate. De obicei este sporadic. Delețiile cromozomiale, duplicarea și translocția au fost găsite în sau aproape de 3q26.3 în mai multe cazuri.

### Sindromul Prader-Willi

Problema principală de debut este hipotonia neonatală cu dificultăți de înghițire, necesitând de obicei hrănire prin gavage pentru mai multe zile sau săptămâni. Faciesul tipic poate fi recunoscut încă din prima copilărie (fig. 18.1,a) iar marginea ulnară a mâinii este neobișnuit de dreaptă. Organele genitale sunt hipoplazice, frecvent cu criptorhidie. În ciuda hipotoniei, paralizia musculară nu este caracteristică și biopsia musculară arată doar imaturitate în dezvoltarea musculară. În viața mai târzie, trăsăturile cele mai importante sunt mâinile și picioarele mici, obezitatea severă (evidentă de la 9–15 luni) și retardul mental (IQ variază între 20–90, de obicei 50–80) (fig. 18.1,b). Hiperfagia importantă necesită restricție calorică pentru a fi controlată. Diabetul non-insulinodependent este o complicație frecventă. Alte anomalii endocrine minore sunt probabil secundare obezității, mai degrabă decât cauzale. Un defect în lipoliză a fost luat în considerație. Cele mai multe cazuri apar *de novo* și riscul de recurență la rude este mai mic de 2%. Incidența în populație de 1 la 20 000 este poate subestimată. Deleții *de novo* 15q11–13 ale cromozomului 15 provenit de la tată sunt găsite în cele mai multe cazuri și aproximativ jumătate din cei ce rămân au disomie monoparentală pentru cromozomul derivat de la mamă, inversul situației găsite în sindromul Angelman (a se vedea mai sus).

### Sindromul Rubinstein-Taybi

În acest sindrom există retard mental, de obicei sever, statură mică, întârziere în creșterea osoasă, microcefalie, palat înalt arcuit, nas ascuțit, urechi jos implantate, police și haluce late și numeroase alte anomalii mai puțin constante, incluzând agenezia corpului calos. Este o tulburare sporadică, provocată de microdeleție la 16q13–3.

### Sindromul X-fragil

Această cauză importantă de întârziere mentală, răspunzătoare probabil pentru 10–15% din totalul cazurilor, a fost identificată abia în 1969. Locusul fragil la Xq27.3 (aproape de vârful brațului lung al cromozomului X) poate fi demonstrat

citogenetic numai cu dificultate, folosind condiții speciale de concentrații joase de ser de vițel, timidină și folat în mediul de cultură. Cariotiparea de rutină, chiar cu tehnici noi, nu are valoare pentru excluderea lui. Situsul fragil nu poate fi găsit întotdeauna nici la rudele cazurilor dovedite și ocazional este găsit la bărbați sănătoși. Cu toate acestea, tehnici moleculare genetice au identificat mutațiile ca fiind un număr crescut de CGG repetate într-un exon al genei. Exonul normal conține 15–50 de repetări ale acestei secvențe, o mică "inserție" aducând numărul acestora la 70–200 și constituind o permutație, în timp ce un număr mai mare de repetări CGG devin metilate și apoi duc la manifestări atât citogenetice cât și clinice la bărbați și, frecvent, la femei heterozigote. Mamele (dar nu și tații) cu permutații tind să aibă copii cu inserții mai mari. Aceste observații explică unele dintre trăsăturile enigmatice până acum ale moștenirii (inclusiv manifestările variabile la femei și transmiterea ocazională de către bărbați neafecțați) și, mai mult, oferă o metodă de detecție cu acuratețe a purtătorului și de diagnostic prenatal.

Diagnosticul clinic nu este ușor. Coeficientul de inteligență variază între 20–30, fiind de obicei 35–60. Bărbații afectați de vârstă adultă sunt de statură normală, dar în mod tipic au fruntea înaltă, mandibule largi, urechi proeminente (fig. 18.2) și, mai caracteristic, testicule mari, dar aceste observații nu sunt constante. Examenul neurologic este de obicei normal, dar tremorul, apraxia și mersul cu bază largă de susținere sunt observate uneori. Bălăbăiala este frecventă. Epilepsia este întâlnită în 20% din cazuri. Băieții tineri afectați sunt mai greu de identificat. Macroorhidia este uneori absentă; greutatea la naștere și circumferința craniană sunt ușor crescute. Femeile purtătoare ale genei pot fi ele însele cu retard mental, deși cele mai multe sunt normale. Turner a găsit că 7% din retardul mental nespecific la femeile cu coeficient de inteligență între 55 și 75 este asociat cu heterozigoție pentru „X-fragil”. Dovada incidenței reale este încă nesigură, probabil ceva mai puțin de 1 la 1 000 de bărbați și 1 la 2 500 de femei.

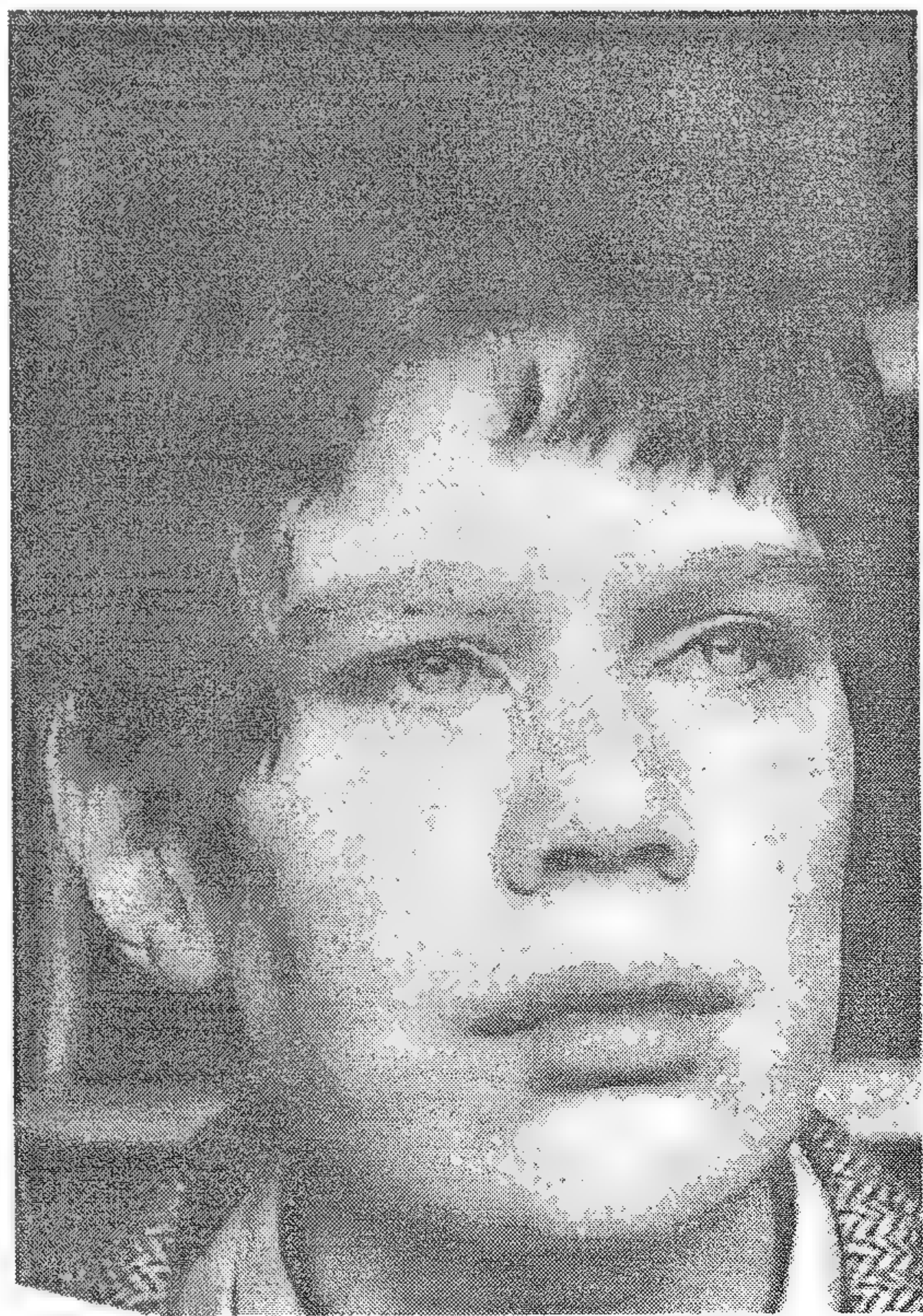


Fig.18.2. Sindrom X-fragil, băiat cu retard mental sever și macroorhidie. (Prin bunăvoința dr. M.Bate).



Neuropatologia este subtilă – structura sinapsei este ușor anormală, cu sărăcirea spinilor dendritici.

## Sindroame malformative complexe

Numeroase sindroame destul de specifice au fost identificate, cele mai multe reprezentând defecte genetice unice și împreună contribuind la aproximativ 5% din întârzierile mentale. Următoarele sunt câteva dintre cele mai frecvente sau teoretic importante.

### Sindromul Aicardi

Aici, principalele trăsături sunt retardul mental, spasmul infantil și mai târziu epilepsia, multiple defecte lacunare retiniene, agenezia corpului calos și activitate electrică independentă a celor două emisfere la EEG. Această boală se manifestă doar la fete (și este probabil cu transmisie dominantă legată de sex, letală la băieți).

### Sindromul Cockayne

Trăsăturile sunt: retard mental, statură mică, orbite adânci, microcefalie, hiperpigmentare retiniană, surditate senzorieală, rash fotosensibil iar mai târziu neuropatie periferică și ataxie. Calcificări cerebrale și leucodistrofii pot fi decelate la CT. Culturile celulare, incluzând amniocitele, arată scăderea sintezei de AND și ARN după expunerea la raze ultraviolete. Un defect al ligazei ADN poate fi răspunzător. Deleția cromozomială la 10q21 a fost găsită în unele cazuri, dar transmiterea este de obicei autosomal recesivă.

### Sindromul Coffin-Lowry

În acest sindrom există întârziere mentală severă, moderată întârziere în creștere, fante palpebrale înclinate în jos, hipertelorism, maxilar mic, nas lat, stern scurt, scolioză și anomalii vertebrale la radiografii, mâini mari și moi, degete conice, falange distale cu ciocuri (la radiografii) și laxitate ligamentară. Este transmis recesiv legat de cromozomul X; mamele pot avea scolioză și anomalii digitale. Această genă este localizată pe Xp22.

### Sindromul Smith-Lemli-Opitz

Acest sindrom cuprinde retard mental, greutate scăzută la naștere, imposibilitatea de a crește viguros, iritabilitate, microcefalie, hipotonie severă (centrală), nas întors înainte, ptoză, margini alveolare maxilare largi, criptorhidie și hipospadias la băiați. Este transmis autosomal recesiv. Există multiple anomalii ale creierului, cerebelului și măduvei spinării. În mod excepțional pentru un sindrom malformativ, există un marker biochimic, acumularea în sânge a 7-dehidrocolesterolului.

### Sindromul Sotos (gigantismul cerebral)

Acest sindrom este caracterizat prin retard mental de la ușor la moderat, greutate mare la naștere, macrosomie în copilărie fără vârstă osoasă avansată și fuziune epifizală timpurie, megaencefalie, mâini și picioare mari, frunte înaltă, ochi ușor coborâți, facies caracteristic, coordonare dificilă, incidență crescută a convulsiilor febrile și frecvent scolioză. Este sporadic și,

probabil, transmiterea autosomal dominantă se limitează la mutații noi.

## Sindromul Williams (hipercalcemia infantilă severă idiopatică)

Aici există retard mental moderat sau ușor, facies "de spiriduș" și stenoză supravalvulară aortică. Hipercalcemia poate fi severă în copilărie, dar nu este persistentă. Există o imposibilitate timpurie de a crește armonios și de a vomita. Retardul afectează mai puțin vorbirea decât îndemânarea perceptuală și motorie. Sindromul este sporadic și etiologia și semnificația hipercalcemiei sunt necunoscute. Absorbția calciului este crescută și sensibilitatea la vitamina D poate fi cauza. Restricția de calciu și vitamină D pot fi folosite în faza hipercalcemică a bolii, dar nu sunt curative.

## Sindromul Zellweger (cerebrohepatorenal)

Trăsăturile acestui sindrom sunt retardul avansat, hipotonia severă centrală, areflexia, dificultățile în hrănire, fruntea înaltă, hepatomegalia, ciroza și uneori insuficiența hepatică, multiple chisturi renale mici și frecvent convulsii timpurii. Supraviețuirea este de obicei sub 6 luni. Trăsăturile neuropatologice sunt micropoligiria, pahigiria și defecte de migrare neuronală. Defectul de bază este absența totală a peroxizomilor din toate celulele organismului și, în consecință, absența oricărei activități peroxizomale. Deci, pacienții nu pot metaboliza acidul fitanic sau acizii grași cu lanțuri foarte lungi (cu lungimea lanțurilor carbonice de 24–26 de atomi) și nu pot sintetiza plasmalogeni. Acest sindrom neobișnuit este un exemplu rar de malformație cerebrală provocată de un defect biochimic cunoscut. Transmiterea este autosomal recesivă; gena este localizată pe 7q11.

## Infecții și teratogeni

### Infecții congenitale

În primul trimestru de sarcină creierul afectat se dezvoltă anormal dar răspunsul inflamator nu apare sau apare doar în mică măsură. Astfel că, în general, supraviețuitorii unor infecții fetale precoce rămân cu malformații cerebrale, în timp ce infecțiile fetale tardive se prezintă cu leziuni inflamatorii mai evidente, asociate cu necroză și calcificări secundare. Principali agenți care pot provoca anomalii cerebrale congenitale sunt virusul rubeolei, citomegalovirus, herpes simplex, virusul imunodeficienței umane (SIDA) și, mai rar, varicela sau vaccina, și alte microorganisme variate, mai ales cele ale sifilisului și toxoplasmozei și, ocazional, al listeriozei, tuberculozei și malariei. Hamsterii pot dezvolta stenoza de apeduct Sylvius după infecția urliană în timpul gestației, această asociere fiind suspectată dar nedovedită la oameni.

Retardul mental este asociat mai ales cu rubeola, citomegalovirusul sau toxoplasmoza congenitală. Microcefalia, hidrocefalia și calcificările intracraniene pot apărea în infecțiile cu citomegalovirus, herpes simplex și toxoplasmoză. În toate aceste situații o meningoencefalită activă poate exista încă de la naștere; infecția poate persistea și în anumite cazuri poate provoca simptomatologie progresivă. Surditatea poate apărea în oricare din aceste situații, dar mai ales în rubeolă și citomegalovirus, în timp ce epilepsia este neobișnuită în rubeola congenitală, dar este frecventă după infecția perinatală cu herpes simplex. Corioretinita



este frecventă în rubeolă, infecția cu citomegalovirus și toxoplasmoză.

Infecția cu citomegalovirus este probabil cea mai sever handicapantă infecție perinatală în Marea Britanie, cu o posibilă incidență combinată a surdității cu handicap mental de 1 la 1000 – 3000 de nașteri vii (infecția congenitală inaparentă este de 10 ori mai frecventă). Cu toate acestea, diagnosticul retrospectiv este rareori posibil dacă dovada infecției (exudat faringian, microscopie electronică a urinii sau cultură sau anticorpi IgM specifici pentru citomegalovirus în sânge) nu a fost obținută în primele 3 săptămâni de la naștere. Infecția maternă primară (nu reinfecția) în stadii variate ale sarcinii poate să conducă la handicapuri ale sistemului nervos central, deși nu a fost identificat un "sindrom" care să poată fi definit ca atare; în aceste cazuri apar frecvent surditate, retard, convulsii, microcefalie și calcificări periventriculare.

### Leziunile fetale determinate de alcoolism

Alcoolismul patent, în sarcină provoacă un grup relativ uniform de anomalii. Principalele trăsături sunt tulburări ale creșterii înainte și după naștere, retard mental (IQ 60–70), comportament iritabil în prima copilărie și, mai târziu, hiperkinezie, microcefalie, fante palpebrale mici, nas scurt, buza superioară subțire, contracturi articulare, anomalii ale șanțurilor palmare și defecte septale cardiace. Câteva cazuri au anomalii vertebrale cervicale, defecte ale tubului neural sau hidrocefalie. Caracteristicile neuropatologice includ microcefalia, defecte ale migrării neuronale și, în unele cazuri, agenezia de corp calos și hipoplazia cerebeloasă. Atrofia cerebrală ușoară și hipoplazia cerebeloasă pot fi evedențiate prin tomografie computerizată. În anumite cazuri se poate pune în evidență fibroza hepatică. Consumul de alcool mai redus este asociat cu anomalii mai ușoare, dar un efect măsurabil asupra creșterii și greutateii fetale poate fi întâlnit în cazurile în care consumul matern este echivalent cu două pahare zilnic (100 g alcool pe săptămână); nu a fost stabilită o doză "sigură". Efectul publicității a fost de a opri complet consumul de alcool al femeilor în timpul sarcinii. Cu toate acestea, studii de supraveghere mai ales în Suedia, New York și Glasgow au arătat o incidență continuu crescută a sindromului în unele populații (de la 1 la 600 la 1 la 1000 de nașteri vii).

### Alți teratogeni

Nu există dovezi directe ale existenței unui anume agent care să provoace anomalii ale sistemului nervos central la fătul uman. Momentul de acțiune al stimulului nociv este la fel de important ca și natura lui, după cum reiese din diferitele malformații ale sistemului nervos central care rezultă din expunerea experimentală a fetoșilor de șobolan în diferite stadii ale gestației la raze X sau vitamina A. Importanța momentului de expunere la thalidomidă sau la virusul rubeolei sunt exemple umane echivalente. Efectele dozelor, ale duratei expunerii, ale susceptibilității individuale sau ale variațiilor în metabolismul matern sau de dietă sunt încă neînțelese.

Există o asociere relativ consistentă între ingestia maternă de thalidomidă la 24 – 40 zile de la concepție și defectele de dezvoltare ale membrilor, secundare neuropatiei senzitive embrionare sau ale expunerii mai timpurii ce provoacă microtie și surditate. Mai puțin consistentă dar foarte frecventă este incidența malformațiilor sistemului nervos central (hidrocefalie, anencefalie) și a dismorfismului după ingestia de aminopterîn sau methotrexat

la 4–10 săptămâni de gestație; microcefalia, retardul mental și atrofia optică după ingestia de warfarină în trimestrul al doilea sau al treilea (expunerea precoce provoacă o embriopatie asemănătoare sindromului Conradi, o formă cu transmitere dominantă a condrodisplaziei punctată); retard, microcefalie, cecitate și surditate după intoxicația maternă cu metilmercur; și microtie, surditate și microcefalie cu sau fără stenoza de apeduct, hidrocefalie și microftalmie după ingestia de doze mari de vitamină A sau după tratament antiacneic cu derivați de acid retinoic.

Efectele altor toxine asupra fetoșului sunt mai puțin uniforme și efectele ocazionale necesită studii populaționale foarte mari pentru a le putea distinge de asocierile întâmplătoare. Așa s-a întâmplat cu sindromul alcoolic fetal (a se vedea mai sus) și cu sindroamele asociate cu anticonvulsivante ca valproatul de sodiu, carbamazepina și fenitoinul. Sindromul fenitoinic fetal constă în statura mică, hipertelorism, punte nazală scurtă și plată, nas scurt, buza de Cupidon, despicarea buzei sau a palatului, hipoplazie digitală distală, malformații scheletale diverse și hirsutism. Pot exista frecvent retard mental și microcefalie. Ca și în sindromul alcoolic fetal, numai un număr mic din fetoșii expuși manifestă acest sindrom și nu se poate stabili o corelație clară doză-efect sau o "doză sigură". Alte substanțe cu risc crescut de malformații fetale ale sistemului nervos central sunt troxidona, bromurile, heroina, cocaina și alte droguri cu dependență, ca și difenil-policlorinații și solvenții organici.

Febra maternă crescută în săptămânile 4–14 de gestație poate provoca o incidență crescută de defecte ale tubului neural, hipotonie centrală, convulsii, microcefalie, heterotopie sau polimicrogirie, microftalmie și alte dismorfisme variate.

Deficiența maternă de iod poate provoca retard mental, diplegie spastică, surditate și defecte cerebeloase, ca și întârziere de creștere a fetoșului. Fenilketonuria maternă necontrolată provoacă retard mental sever și microcefalie, frecvent cu spasticitate și convulsii.

### Defecte nespecifice ale embriogenezei

Numeroase malformații ale sistemul nervos central apar în circumstanțe atât de variate încât ele se datorează în mod evident unor etiologii multiple; malformațiile implică unul sau mai multe momente distincte ale embriogenezei astfel încât originea lor poate fi datată ca fiind anterioară acelor momente (vezi tabelul 18.1). Următoarele exemple implică creierul și nervii cranieni, dar spina bifida este un alt exemplu important (a se vedea mai jos).

### Holoprosencefalia

Aceasta reprezintă o malformație complexă a telencefalului și diencefalului în care un ventricul anterior unic poate imita hidranencefalia. Imposibilitatea prosencefalului de a forma diverticuli telencefalici, optici, olfactivi și hipofizari poate reflecta imposibilitatea inducerii formării acestora de către mesodermul adiacent sau de către creasta neurală. Emisferele nu se formează parțial sau total (forme lobare, semilobare sau alobare), sistemul olfactiv este frecvent absent (arinencefalie) și pot exista malformații sau aplazii ale nervilor optici, ale ochilor sau ale glandei pituitare. Malformațiile faciale asociate reflectă severitatea anomaliilor cerebrale și variază de la anoftalmie la ciclopie cu proboscis (nas lung, „în trompă”), până la malformații nazale variate, hipertelorism cu buza "de iepure" și malformații ușoare ale



liniei mediane a feței. Microcefalia și retardul mental sever sunt obișnuite, dar gradul în care apar depinde de severitatea leziunii cerebrale. Cele mai severe forme sunt letale încă din stadiul de sugar.

Anomaliile cromozomiale (mai ales trisomia 13, trisomia 18 și 13q<sup>-</sup>; a se vedea mai sus despre deleția 7q34-36) sunt cauze frecvente de holoprosencefalie. Multe tulburări genetice izolate pot provoca aceste malformații și multe alte cazuri sunt de cauză necunoscută. Formele cele mai ușoare pot fi întâlnite la adult și aduc un risc crescut de transmitere dominantă sau legată de sex, astfel încât identificarea anomaliei trebuie urmată de diagnosticarea precisă a provenienței sale.

### Agenezia corpului calos

Aspectul caracteristic al acesteia la examenul ultrasonic sau tomografic fac această malformație să fie ușor de diagnosticat. Împreună cu alte anomalii poate fi întâlnită în sindromul Dandy-Walker, holoprosencefalie, sindromul Aicardi, sindromul Rubinstein-Taybi, trisomiile 8 și 13 sau în embriono-patia rubeoloasă (a se vedea mai sus) iar ca tuburare aparent izolată este însoțită de retard mental. Agenezia parțială afectează de obicei partea posterioară a corpului calos. Disocierea funcțiilor emisferice nu este o trăsătură obligatorie așa cum ar fi de așteptat, probabil pentru că nu sunt implicate și celelalte tracte de fibre interemisferice. Arareori, agenezia asimptomatică de corp calos se asociază tardiv cu episoade severe de hiperhidroză și hipotermie. Corpul calos se formează în a 70-100 zi de gestație, astfel încât agenezia datează din această perioadă, posibil mai devreme. Atrofia secundară de corp calos, identificabilă la RMN poate fi consecința unor leziuni mai târzii ale substanței albe cerebrale.

### Lisencefalia și pachigiria

Aceasta reprezintă o malformație în care girusurile cerebrale sunt puțin evidente sau absente (agirie) sau îngroșate (pachigirie) iar scoarței cerebrale îi lipsesc cele 6 straturi histologice normale. Tracturile piramidale sunt hipoplaziate și există în mod frecvent și alte anomalii cerebrale. Tulburarea caracteristică pare a fi defectul de migrare neuronală în săptămânile 8-16 de gestație, dar acesta nu este întotdeauna cauza principală. Microcefalia, retardul mental, spasticitatea și convulsiile (frecvent spasmul infantil) sunt trăsături clinice principale. O anumită formă (sindromul Miller - Dieker) este caracterizată prin existența unei frunți înalte, verticale și a unui nas scurt, cu urechi jos implantate și malformații congenitale cardiace, renale și genitale; ea se asociază cu o deleție cromozomială anume (17p1-3<sup>-</sup>). Un exces de ritmuri rapide este pus în evidență la EEG. Au fost comunicate cazuri familiale dar există și forme sporadice de etiologie neprecizată. Tomografia computerizată demonstrează prezența agiriei. Pachigiria este în mod obișnuit sporadică și neexplicată, dar ea este una din manifestările existente în multe sindroame malformative severe, inclusiv în sindromul Zellweger (vezi mai sus). Ea reprezintă totodată trăsătura principală a unei forme de displazie cerebrală unilaterală numită hemimegalencefalie, în care hemipareza existentă, întârzierea de dezvoltare și epilepsia netratabilă pot fi ameliorate de emisferectomia radicală. Combinația de pachigirie și lisencefalie este observată într-un grup de distrofii musculare congenitale printre care tipul Fukuyama și sindromul Walker-Warburg (în care displazia retiniană este o altă trăsătură caracteristică).

### Displazia optic-septală

Aceasta este un sindrom de hipoplazie unilaterală sau bilaterală de nerv optic cu displazie variabilă de septum pellucidum și de diencefal. Papila optică mică, caracteristică, înconjurată de un halou peripapilar (semnul "dublului inel") deosebește acest sindrom de atrofia optică congenitală. Se însoțește de întârziere în dezvoltare, scăderea acuității vizuale și mișcări de căutare ale globilor oculari. Displazia optic-septală este sporadică, în legătură cu vârsta maternă scăzută. Complicațiile perinatale ce includ icterul neonatal și hipocalcemia pot provoca uneori retard mental suplimentar, dar, în absența acestora, retardul mental este foarte ușor, existând însă frecvent insuficiență hipotalamică sau pituitară. Multe cazuri prezintă convulsii. Etiologia nu este înțeleasă și poate fi plurifactorială, acționând probabil în primele 40 de zile de gestație.

### Malformațiile cerebeloase

Tipuri variate de agenezie cerebeloasă sau de hipoplazie se pot asocia cu alte anomalii cerebrale, bine evidențiate la RMN. Multe dintre ele nu sunt precis definite iar clinic prezintă ataxie cerebeloasă. Următoarele tipuri sunt cele mai importante, dar există multe altele cu determinism genetic în care diagnosticul precis este dificil.

#### Sindromul Joubert

Agenezia vermiană sau cel puțin a părții sale postero-inferioare se asociază cu retard mental sever, incoordonare, mișcări pendulare ale globilor oculari și, în mod caracteristic, în perioadă neonatală, cu momente de frecvență respiratorie foarte crescută (120-180/min), alternând cu apnee. Transmiterea este autosomal recesivă. Pot exista și alte defecte asociate, ca meningocelul și degenerare sau anomalii retiniene.

#### Malformațiile Chiari

Chiari a descris apariția în cazuri de hidrocefalie a hernierii amigdalelor cerebeloase (tipul I) sau a unor părți ale trunchiului cerebral, vermisului și ale ventriculului IV (tipul II) în canalul spinal. Tipul II este frecvent asociat cu meningocelul, dar poate fi prezent din stadiul de nou-născut cu hidrocefalie și disfuncție de trunchi cerebral (stridor și dificultăți de deglutiție). Momentul originar este la închiderea neuroporilor, în săptămâna a 4-a de dezvoltare embrionară.

În cazurile în care hidrocefalia este ușoară sau absentă, anomaliile de tip I sau II pot apărea mai târziu în viață, de obicei asociindu-se cu semne ale siringomieliei (vezi subcapitolul 3.9) sau siringobulbiei, iar uneori cu dureri cervicale, cefalee occipitală, vertij, atacuri de cădere, ataxie sau spasticitate. Simptomele sunt de obicei ușoare, dar pot fi precipitate de tuse sau strănut. Semnele clinice tipice sunt nistagmusul vertical și parapareza spastică, frecvent asociate cu gât scurt și cu implant pilos jos, cu sau fără tulburare de sensibilitate disociată, atrofie a musculaturii mâinii sau paralizii ale nervilor cranieni bulbari. Anomalia este vizibilă la RMN. Radiografia de craniu poate arăta impresiunile bazilare (platibazia - deplasarea în sus a bazei craniului și a procesului odontoid) și anomalii ale vertebrelor cervicale. Decompresia chirurgicală a foramenului magnum este de ajutor atunci când există fenomene compresive demonstrabile, ce contribuie la simptomatologie, dar efectuarea unui șunt pentru hidrocefalie, dacă acesta există, este esențială.



## Sindromul Dandy-Walker

În acest tip de malformație hipoplazia vermiană este asociată cu dilatația chistică a ventriculului IV. Fosa posterioară se expandează, devine palpabilă, și frecvent apare hidrocefalia secundară. Atrezia foramenului Magendie este un factor posibil, dar el nu reprezintă defectul primar. Malformațiile multiple ale creierului și măduvei spinării sunt în mod frecvent prezente, datând probabil din săptămâna a 7-a de gestație. Simptomele sunt, de obicei, clare încă de la naștere, dar hidrocefalia se poate dezvolta mai târziu și poate mima o tumoare de fosă posterioară, în copilăria târzie sau chiar la vârsta adultă. CT și RMN dovedesc existența chistului în fosa posterioară și aplazia de vermis. Este necesară efectuarea de șunt pentru hidrocefalie, dar uneori chistul însuși necesită șuntare.

## Anomalii ale nervilor cranieni

### Sindromul Moebius

Reprezintă paralizia facială bilaterală congenitală în majoritatea cazurilor asociată cu paralizie bilaterală de nerv VI și, mai rar, cu paralizia totală a privirii orizontale sau cu leziuni ale nervilor III, IV, V motor, X sau XII. Uneori leziunea este unilaterală. Trăsături ocazionale sunt picior echin, artrogripoză întinsă și retard mental (doar în 10–15% din cazuri). Surditatea este rară. Nou-născutul are dificultăți în a suge și mai târziu poate prezenta dizartrie, precum și consecințe sociale și emoționale ce provin din lipsa de expresie facială. Aproape toate cazurile sunt sporadice, dar a fost comunicată și existența unor cazuri cu transmisie dominantă. Timp de 100 de ani a persistat controversa dacă este implicată aplazia sau degenerarea nucleilor nervilor cranieni. Dovezi anatomopatologice convingătoare au fost găsite pentru ambele posibilități și sindromul are probabil mai multe cauze. Paralizie facială bilaterală există și în formele congenitale de distrofie miotonică, precum și în distrofia musculară facioscapulohumerală.

### Alte anomalii ale nervilor cranieni și ale mișcărilor globilor oculari

Paraliziile izolate congenitale ale nervilor III, VII, XII sau ale altor nervi cranieni nu sunt rar întâlnite. Două tulburări congenitale ale mișcărilor globilor care creează frecvent confuzie clinică sunt sindromul Duane și apraxia oculomotorie congenitală.

### Sindromul Duane

În această tulburare, hipoplazia nucleului nervului cranian VI și fibroza mușchiului drept extern provoacă paralizia abducției și retraction globului ocular cu ptoză în adducție. Poate fi unilaterală sau bilaterală, uncori poate fi moștenită ca trăsătură dominantă și, ocazional, poate să se asocieze cu pseudoedem papilar, surditate sau sindrom Klippel-Feil.

### Apraxia oculomotorie congenitală

Aceasta reprezintă o tulburare a mișcărilor voluntare de lateralitate a globilor oculari cu păstrarea motilității reflexe. Mișcări lente de urmărire sunt posibile, dar nu și mișcări rapide

sacadate, iar pacientul clipește și își mișcă brusc capul pentru a realiza alternarea rapidă a privirii prin reflexul “ochilor de păpușă”. Această anomalie reprezintă o trăsătură frecventă a ataxiei telangiectazice.

## Creșterea anormală a extremității cefalice în copilărie

Măsurarea circumferinței craniului în prima copilărie și compararea creșterii cu tabelele standardizate oferă un ghid util în evaluarea dezvoltărilor excesive sau defectuoase. Până la vârsta de 2 ani are loc 66% din creșterea normală postnatală a circumferinței craniului, iar până la 12 ani 90% din aceasta. După vârsta de 2 ani procesele înlocuitoare de spațiu tind să ducă la creșterea presiunii intracraniene, în loc de creșterea în volum a extremității cefalice. Edemul papilar este rar întâlnit înaintea vârstei de 2 ani. Dehiscenta suturilor craniene poate să se producă rareori după vârsta de 12 ani, moment în care fuziunea acestora este, de obicei, completă. Astfel, circumferința craniului la un adult cu hidrocefalie poate fi un reper de cronicitate.

În prima copilărie o creștere accelerată a circumferinței poate indica un exces de lichid cefalorahidian (în hidrocefalie, hidranencefalie sau în chistul arahnoidian), hematoamele subdurale, ocazional fiind efectul direct al unor tumori foarte mari sau al unei creșteri difuze cerebrale anormale (megaencefalie).

### Megaencefalia

Creșterea marcată a craniului în absența hidrocefaliei este în mod frecvent rezultatul unei megaencefalii benigne familiale, dar scleroza tuberoasă (vezi capitolul 8), neurofibromatoza (vezi capitolul 8), achondroplazia și sindromul Sotos (a se vedea mai sus) sunt cele mai frecvente asocieri cu megaencefalia.

### Megalencefalia progresivă

Această tulburare este mai rară și sugerează o suferință metabolică ca boala Hurler, boala Tay-Sachs, boala Canavan (vezi capitolul 8) sau boala Alexander (în care prezența corpusculilor refractili din astrocite se asociază cu epilepsie, megaencefalie și tetraplegie spastică).

### Hidranencefalia

Aceasta reprezintă absența celei mai mari părți a ambelor emisfere cerebrale cu existența unui craniu normal și a unor meninge intacte și normal destinate. Copilul este aparent normal la naștere și poate chiar supraviețui pentru mai multe luni. Întârzierea în dezvoltare și creșterea uneori excesivă a extremității cefalice conduc (prin ultrasonografie sau transiluminare) la descoperirea existenței doar a diencefalului și a unor părți variabile din lobii occipitali și temporali, ceea ce lipsește din emisferele cerebrale fiind înlocuit cu lichid cefalorahidian. Răspunzătoare de apariția acestei anomalii sunt procese distructive variabile ce apar în luna a 3-a de gestație sau, eventual, mai tardiv, de natură în special infecțioasă sau ischemică.

### Hidrocefalia

Hidrocefalia reprezintă dilatația ventriculilor cerebrali ce rezultă din obstrucția drenajului, din tulburări ale absorbției



lichidului cefalorahidian sau, rareori, dintr-o producție excesivă a acestuia. Dilatarea ventriculilor poate să apară și în atrofia cerebrală, care poate fi deosebită de hidrocefalie prin absența creșterii presiunii intracraniene și, de obicei, prin asocierea în copilărie a microcefaliei. În hidrocefalia comunicantă, obstrucția circulației lichidului cefalorahidian se face la nivelul cisternelor bazale sau în spațiul cerebral subarahnoidian (ceea ce permite o "comunicare" de la nivelul ventriculilor laterali către spațiul cerebral subarahnoidian lombar cu împiedicarea absorbției lichidului cefalorahidian prin vilii arahnoidieni). În hidrocefalia necomunicantă obstrucția este la nivelul sistemului ventricular sau la nivelul orificiilor de drenaj ale ventriculului IV.

În prima copilărie, hidrocefalia comunicantă este în mod obișnuit consecința hemoragiei intraventriculare (frecventă la copilul prematur), hemoragiei subarahnoidiene (prin traumatism obstetrical) sau meningitei. Mai rar sunt răspunzătoare infecțiile congenitale, mai ales toxoplasmoza sau cea cu cytomegalovirus. Poate apărea ca o consecință a meningitei tuberculoase la nou-născut. Rareori poate fi consecința producerii excesive de lichid cefalorahidian cu conținut proteic ridicat de către un papilom de plex choroid; mai frecvent, proteinorahia crescută este de cauză necunoscută. Hidrocefalia necomunicantă apare în stenoza apeductală, în obstrucția foramenului Monro, a apeductului sau a ventriculului IV prin ventriculită sau prin procese tumorale, sau, în alte malformații variate ca malformația Chiari sau sindromul Dandy-Walker (a se vedea mai sus).

Incidența hidrocefaliei congenitale, excluzând spina bifida, este de aproximativ 0,4 la 1 000 de nașteri vii.

În mod normal, cantitatea lichidului cefalorahidian crește de la 50 ml la naștere la 120–150 ml la adult; rata secreției active de către plexurile choroide este de 0,3–0,4 ml/min, iar granulațiile arahnoidale sunt capabile să resoarbă în mod pasiv în sinusurile venoase, sub gradient de presiune crescut, până la de 4 ori această rată de producere. Presiunea normală a lichidului cefalorahidian (în decubit) variază între 20 și 80 mm H<sub>2</sub>O la copil și până la 150–200 mm H<sub>2</sub>O (10–15 mmHg) la adult. Mici fluctuații au loc cu respirația și pulsul. În presiunea intracraniană crescută, monitorizată intraventricular, o presiune de fond normală sau crescută este marcată de unde în platou de 70 mm Hg sau mai mult, pentru perioade de 10–20 minute, sau prin vârfuri scurte de presiune înaltă. Primele pot fi însoțite, atunci când sunt severe, de "atacuri clinice de hidrocefalie". Există posibilitatea ca presiunea să crească până la valori apropiate de tensiunea arterială, cu diminuarea fluxului sanguin cerebral, ceea ce reprezintă o situație potențial fatală.

## Diagnostic

În copilărie, creșterea rapidă a craniului cu destinderea fontanelor se însoțește de somnolență, iritabilitate și vărsături. Retracția pleoapelor cu imposibilitatea privirii în sus (ochii în "apus de soare") și înălțarea frunții dau un diagnostic de inspecție (mimat însă de anumite cazuri de hematom subdural bilateral). Craniile mari cu formă normală sau atipică sunt rareori hidrocefalice. Pot să apară strabismul, spasticitatea sau opistotonusul.

La copii mai mari, cu fontanele închise, în cazurile acute poate să apară edem papilar, dar acesta este neobișnuit în cazurile cu instalare progresivă. Cefaleea, ataxia, incontinența și spasticitatea sunt trăsăturile caracteristice, împreună cu tulburările intelectuale selective ce implică mai ales producția verbală și mai puțin performanța motorie (pe scala Weschler). Performanța motorie de finețe ca și puterea de concentrare sunt scăzute.

Dilatarea ventriculului III poate induce defecte ale creșterii și, rareori, tulburări endocrine. Nistagmusul și mai ales paraliziile de nerv VI însoțesc frecvent creșterile bruște de presiune.

Formele supraacute sau severe pot duce rapid la comă, precedată de cefalee intensă, greață, hipertensiune arterială, bradicardie, opistotonus, imposibilitatea privirii în sus, pupile miotice sau, mai rar, midriatice, și respirație Cheyne-Stokes. Aceste "atacuri" de hidrocefalie impun drenajul ventricular de urgență pentru salvarea vieții pacientului.

Ultrasonografia este necesară mai ales la nou-născuți pentru măsurători ventriculare repetate. Radiografiile craniene pot evidenția existența suturilor dehiscente la nou-născut, eroziuni ale șei turcești după vârsta de 9 ani, expansiunea șei în stenoza apeductală cronică și calcificări în toxoplasmoză sau în infecții cu cytomegalovirus, tuberculoză cu evoluție îndelungată sau anumite tumori. CT evidențiază lărgirea ventriculilor (ce nu implică și ventriculul IV în stenoza apeductală), existența unui chist în fosa posterioară în sindromul Dandy-Walker și îngustarea șanțurilor cerebrale și a fisurii interemisferice, ce contrastează cu lărgirea acestora din atrofia cerebrală. Hidrocefalia ce provoacă creșterea presiunii intracraniene poate apărea la nou-născutul cu microcefalie sau la adultul cu semne de demență impunând un diagnostic delicat cu atrofia cerebrală. Pentru realizarea acestei distincții se folosește încă cisternografia radioizotopică. Rezonanța magnetică nucleară demonstrează existența malformațiilor asociate de trunchi cerebral. Diagnosticul prenatal precoce prin ultrasunete este posibil și poate conduce la conduita terapeutică adecvată.

## Atitudine terapeutică

Toate cazurile trebuie investigate pentru a se putea exclude o cauză tratabilă și pentru identificarea locului obstrucției. La nou-născutul cu hemoragie intraventriculară, puncțiile lombare repetate pot înlătura suficient sânge și lichid cefalorahidian astfel încât să poată fi evitată necesitatea unui alt tratament. Hidrocefalia care nu duce la creșterea rapidă a extremității cefalice sau la semne de hipertensiune intracraniană trebuie lăsată netratată, până când devine evident că produce o tulburare a funcțiilor motorii sau intelectuale, moment în care se pune problema efectuării șuntului. Atunci când această decizie este dificilă, o perioadă de monitorizare a presiunii intracraniene este utilă, dar rezultatele obținute nu trebuie să capete o pondere decizională mai mare decât creșterea dimensiunilor craniului sau decât rezultatele testelor psihologice.

## Șunturile și complicațiile lor

Hidrocefalia simptomatică care nu se datorează unor cauze corectabile necesită șuntare. Șuntul Torkildsen (de la nivelul ventriculului lateral la fosa posterioară) poate fi folosit în stenoza apeductală, dar nu este satisfăcător la copilul în creștere. Șunturile ventriculo-peritoneale sunt acum folosite în mod preferențial față de șunturile ventriculoatriale în aproape toate cazurile. Ambele sunt însă supuse apariției de numeroase complicații.

1) Drenajul excesiv poate conduce la scăderea presiunii intracraniene cu consecințe ce variază de la cefalee posturală la hemoragie subdurală secundară severă. Acesta este riscul care apare atunci când se tratează o hidrocefalie cronică la adolescenți sau adulți și poate fi prevenit printr-o selecție atentă a valvelor.



2) Blocarea sau desprinderea conduc la reparația brutală sau intermitentă a presiunii crescute și implică revizuirea șuntului. Cei mai mulți copii necesită revizuiți repetate, mai puțin cei cu șunt ventriculoperitoneal. Revizuirea "profilactică" pe măsură ce copilul crește este recomandată doar la cei cu șunt ventriculoatrial.

3) Infecția. Șuntul acționează ca un loc preferențial de fixare bacteriană și care nu poate fi sterilizat prin tratament antibiotic. Înlăturarea acestuia și drenajul extern trebuie deci folosite ori de câte ori meningita sau ventriculita complică hidrocefalia cu șunt. Cel mai frecvent sunt implicați stafilococii. Această situație trebuie luată în considerare atunci când apare o piroxie neexplicată, anemie sau splenomegalie. Infecția șuntului ventriculoatrial poate duce la forme ușoare de septicemie, endocardită bacteriană subacută sau glomerulonefrită.

4) Tromboza la vârful șunturilor ventriculoatriale poate duce la microembolism pulmonar cronic, hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă sau la tromboză de venă cavă superioară. Tromboza poate avea loc cu sau fără infecția șuntului și este mai probabilă atunci când procesul de creștere trage de vârful șuntului afară din atriul drept și îl aduce înăuntrul venei cave.

Tratamentul medical al hidrocefaliei cu acetazolamidă sau isosorbid este de valoare redusă cu excepția cazurilor la care se urmărește temporizarea șuntării.

### *Sfatul genetic*

Acesta este important mai ales în cazurile asociate cu spina bifida (a se vedea mai jos) și atunci când există malformații asociate care se pot datora unui defect genetic unic. Laurence consideră riscul de recurență al hidrocefaliei necomplicate ca fiind 1 din 40 după un băiat afectat și de 1 din 80 după o fată afectată. După un caz de stenoză apeductală, riscul pentru un frate al unui băiat afectat este de 1 din 22 și pentru o soră de 1 din 50.

### *Stenoză apeductală*

Aproximativ o treime din toate hidrocefaliile din copilărie (excluzând spina bifida) rezultă din stenozarea apeductului Sylvius care, în mod normal, măsoară numai 0,2 până la 1,8 mm la naștere. Stenoza poate urma hemoragiei intraventriculare sau ependimitei ca, de exemplu, în meningita bacteriană, toxoplasmoza prenatală și probabil după encefalita fetală sau postnatală cu virus urlian. În aceste cazuri apare glioza în jurul apeductului. Această anomalie poate fi asociată cu neurofibromatoza și poate apărea ca o tulburare genetică X-legată caracterizată prin retard mental sever, spasticitate și hipoplazia primului metacarp bilateral cu adducția policelui. Este frecvent întâlnită în malformația Chiari suplimentară față de obstrucția orificiilor de evacuare ale ventriculului IV. Ca un defect izolat în care bifurcarea sau existența unor treceri "oarbe" ale apeductului sunt evidențiabile la necropsie, stenoză apeductală poate fi prezentă cu simptomatologie insidios progresivă la orice vârstă, deși mărirea dimensiunilor craniului oferă în mod obișnuit dovada originii încă din copilărie. Trăsăturile clinice din viața târzie sunt ataxia mersului (fără semne de implicare cerebeloasă), incontinența și demența cu semne piramidale ușoare ce se adaugă celorlalte semne și simptome de presiune intracraniană crescută. Epilepsia și hipopituitarismul sunt mai puțin frecvente. În mod caracteristic, palparea craniului și radiografierea acestuia pun în evidență o fosă posterioară mică.

## **Alte anomalii de dezvoltare care afectează craniul și creierul**

### **Encefalocelul**

Defectele de fuziune craniană sunt mai rare decât spina bifida (aproximativ 1 la 2 000–5 000 de nașteri). Probabil numai encefalocelul occipital nu și cele cu alte localizări reprezintă defecte de tub neural. Un sac meningeal conținând o cantitate variabilă de țesut cerebral sau cerebelos proemină prin defectul cranian, de obicei fără să existe și un defect al scalpului. Aproximativ 75% din encefalocele sunt occipitale, iar CT și RMN precizează conținutul acestora și demonstrează frecvent și existența unei hidrocefalii asociate. Meningocelul occipital ca și encefalocelul de dimensiuni mici pot fi corectate tipuriu și îndepărtarea parțială a masei de țesut cerebral herniat poate fi necesară. Encefalocelul de dimensiuni mari poate fi inoperabil. Chiar și leziunile mici pot fi asociate cu un grad descurajant de retard mental. Leziunile de linie mediană frontală și nazală ca și cele orbitale sunt mai puțin frecvent asociate cu retard, dar pot pune probleme foarte mari pentru închiderea chirurgicală și reconstrucția facială. Leziunile transfenoidale pot fi asociate cu hipopituitarism. Sindromul Meckel (encefalocel occipital și rinichi polichistic) se transmite autosomal recesiv. Alte encefalocele occipitale au un risc de recurență echivalent cu al spinei bifide. Pentru alte localizări, riscul de recurență este scăzut.

### **Microcefalia**

O greutate cerebrală sau o circumferință craniană mai mică decât media normalului se poate datora mai multor cauze. Microcefalia este un semn fizic de malformație cerebrală și nu un diagnostic. În general, poate proveni din hipoplazie sau distrucție, dar în timpul dezvoltării prenatale timpurii, acestea două modificări sunt inseparabile. În cazurile în care circumferința craniului scade în mod progresiv mult sub medie, trebuie luate în considerație o leziune distructivă recentă ("encefaloclastică") hipoxică sau inflamatorie sau o leziune degenerativă. Cauzele prenatale și mai timpurii duc la microcefalie la naștere cu creștere ulterioară paralelă cu media. Anomaliile cromozomiale, sindroamele malformative complexe, infecțiile sau intoxicațiile intrauterine precum și o varietate de defecte genetice unice pot provoca microcefalie. Ca o trăsătură izolată, în microcefalia autosomal recesivă, aceasta se asociază cu retard mental sever, dar celelalte funcții se păstrează relativ normale. În întârziere de creștere datorată insuficienței placentare, creșterea craniului este în general neimplicată, astfel încât la copiii cu nanism și relativă microcefalie trebuie căutată o altă cauză.

### **Craniosinostoza**

Fuziunea prematură a tuturor suturilor craniene este aproape întotdeauna efectul unei anomalii de creștere cerebrală și nu cauza acesteia. Excepțiile sunt însoțite de presiune intracraniană crescută. Fuziunea prematură selectivă duce la apariția unui craniu deformat, care în mod obișnuit nu este și microcefalic. Cu excepția sinostozei sagitale pure, craniosinostoza selectivă este mai frecvent întâlnită într-una din numeroasele disostoze cu determinism genetic (ca, de exemplu, sindromul Crouzon, care cuprinde și hipoplazia liniei mediane a feței, orbite adâncite și proptosis). Diagnosticul precis și sfatul genetic sunt importante. În cazurile



severe, tratamentul chirurgical în primele luni de viață poate îmbunătăți aspectul ulterior al craniului sau, dacă se dezvoltă edem papilar acest tratament poate fi impus pentru protecția nervilor optici.

## Chisturile intracraniene

### Chistul arahnoidian

Dezvoltarea intracraniană a chistului arahnoidian poate avea loc între emisfere, în regiunea supraselară sau în fosa posterioară, provocând simptome compresive sau presiune intracraniană crescută. Ele se întâlnesc cel mai frecvent în fosa craniană mijlocie unde se extind și unde comprimă și deplasează partea anterioară a lobului temporal și lobul frontal adiacent. Trăsăturile clinice caracteristice sunt epilepsia și, mai puțin frecvent, semnele de hipertensiune intracraniană, iar diagnosticul trebuie luat în considerare prin creșterea în dimensiune a fosei mijlocii, evidențiată la radiografia craniană. Șuntul chistoperitoneal este soluția pentru cazurile cu hipertensiune intracraniană dar, de obicei, nu ameliorează epilepsia. Originea chisturilor rămâne controversată.

Numeroase alte chisturi meningeale secundare hidrocefaliei, traumelor și meningitei provoacă o simptomatologie asemănătoare. Anomaliile ca sindromul Dandy-Walker sau encefalocelul pot provoca chisturi de dimensiuni mari. Chisturile cu dezvoltare intracerebrală ("gliale") apar, de obicei, în tulburări de dezvoltare mai complexe ca, de exemplu, în neurofibromatoză.

### Alte chisturi

#### *Porencefalia*

Reprezintă un pseudochist secundar unui infarct sau unui alt proces distructiv cerebral.

#### *Schizencefalia*

Reprezintă o formă locală, simetrică, cu aspect de despicătură, de agenezie de emisfere cerebrale, asociată în mod obișnuit cu epilepsie și retard mental sever. Își are originea înainte de 8 săptămâni de gestație, când distrucția corticală, agenezia și malformațiile sunt greu de diferențiat una față de alta.

#### *Tumorile chistice*

Tumorile chistice ca, de exemplu, craniofaringiomul și astrocitomul cerebelos, deși sunt anomalii de dezvoltare, sunt discutate în capitolul 12.

## Malformațiile cerebrovasculare

Malformațiile arteriovenoase și anevrismele sunt discutate în capitolul 6. La nou-născut, malformațiile arteriovenoase congenitale mari ale venei Galen se însoțesc de insuficiență cardiacă de suprasarcină. Tratamentul chirurgical este hazardat. Atunci când anastomozele vasculare fetale dintre sistemul carotidian și cel vertebral nu se dezvoltă, rezultă persistența arterelor trigeminală, acustică sau hipoglosă ce pot comprima structurile nervoase de vecinătate. Artera trigeminală, de exemplu, poate afecta nervii III, IV și VI în fosa mijlocie.

## Sindromul Sturge - Weber

Acest sindrom este caracterizat de un nev facial "în pată de vin de Porto" asociat cu angiomatoza meningeală la suprafața emisferei ipsilaterale, cu convulsii focale și generalizate contralaterale și frecvent cu hemipareză și cu hemianopsie. Retardul mental este o trăsătură frecventă ca și glaucomul congenital de aceeași parte cu nevul. Angiomul este, de obicei, parietal sau occipital și apar calcificări ale cortexului subiacent care prezintă semnele caracteristice radiologice în "șină de tramvai". În principiu, toate cazurile sunt sporadice, deși moștenirea dominantă a unor nevi asemănători necomplicați au dus la credința comună falsă că sindromul Sturge-Weber este transmis genetic.

## Anomaliile de dezvoltare ale coloanei vertebrale

Spina bifida este de departe cea mai frecventă anomalie vertebrală.

### Sindromul Klippel - Feil

Fuzionarea a două sau mai multor vertebre existentă în acest sindrom este asociată cu un gât scurt și cu o limitare a motilității. Mișcările "în oglindă" ale mâinilor pot proveni din anomalii asociate ale măduvei, iar tetrapareză spastică secundară datorată subluxației este o complicație ocazională. Un defect de segmentare a somitelor cervicale înainte de săptămâna a 7-a de gestație pare a fi cauza. Mai multe tipuri de defecte apar în asociație cu anomalii variate. Un sindrom anume, cu anomalie Duane (a se vedea mai sus), asimetrie facială și surditate, este întâlnit numai la sexul feminin.

### Agenezia de sacrum

Agenezia sacrului cu defecte reductive ale motilității membrelor inferioare (sindromul de regresie caudală) este frecvent asociat cu diabetul matern. Într-un alt sindrom, un meningocel anterior însoțește agenezia parțială de sacru. Acesta se poate prezenta ca o formațiune tumorală pelvină și uneori poate provoca denervare vezicală.

### Chistul arahnoidian spinal

Acesta poate provoca dureri lombare sau compresii minore medulare sau radiculare, simptome care pot varia cu postura. Cele mai severe pot provoca disfuncție sfincțieriană sau sexuală. Evidențierea mielografică necesită filme "întârziate" obținute la câteva ore după injectarea substanței de contrast. Rezultatele intervențiilor chirurgicale sunt variabile. Aceste chisturi trebuie deosebite de meningocelul anterior. În ultimul caz se întâlnește o anomalie a sacrului decelabilă radiologic și, frecvent, există o formațiune tumorală simptomatică în pelvis.

## Spina bifida

În anii '80 și '90 a existat o creștere a frecvenței cazurilor de spina bifida chistica ce au atins vârsta adultă, consecință a progreselor chirurgicale din anii '60; efectele acestor progrese



depășesc deocamdată puterea noastră de înțelegere. Ele atrag după sine multe probleme de îngrijire medicală.

## Definiții

Defectele tubului neural includ spina bifida și anencefalia. Spina bifida reprezintă fuzionarea defectuoasă a arcurilor vertebrale posterioare. Aceasta poate fi limitată la o singură vertebră și este nesemnificativă (la 5% din populație), sau, în spina bifida ocultă simptomatică, procesul poate fi extins și asociat cu existența unui smoc de păr sau cu un hemangiom, cu un lipom intraspinal sau extraspinal, cu un con jos, cu diastematomielie, cu sinusuri dermale sau chisturi. În spina bifida chistică meningele herniază prin defect, fie fără nici un țesut neural (ca în meningocel), fie cu rădăcini nervoase sau cu măduvă displazică (ca în meningomielocel, printr-o deschidere mai largă rahischisisul). Meningocelul este de obicei acoperit cu epiteliu, iar meningomielocelul numai în mod ocazional. Anencefalia reprezintă absența emisferelor cerebrale și a învelișurilor lor, lăsând diencefalul expus la suprafață; este incompatibilă cu supraviețuirea, dar, ca parte a defectelor de tub neural, este de importanță epidemiologică.

## Embriogeneza și incidența

Tubul neural se diferențiază din ectodermul ce învelește notocordul în ziua a 18-a. Închiderea începe în ziua a 22-a și se extinde în sus și în jos, neuroporul caudal închizându-se în ziua a 26-a. Țesutul neural caudal de neuropor provine din masa celulară caudală, a cărei anomalie de dezvoltare provoacă agenezia de sacru și teratoame cam în a 28-a zi. Meningele se diferențiază la 40–50 de zile și închiderea arcurilor vertebrale continuă din aceste zile până la termen. Astfel, în timp ce defectele simple de fuziune pot fi inițiate mai târziu, leziunile chistice ce provin din defectele de închidere ale tubului neural au loc înainte de ziua a 26-a. Defectele neuroporului cranial induc anencefalie, iar cele localizate puțin mai jos induc apariția de encefalocel occipital. Cauze rare recunoscute ca producând spina bifida includ expunerea fetală la aminopterina sau (cu un risc mult mai scăzut), expunerea la anticonvulsivante ca valproatul de sodiu sau carbamazepina, anomalii cromozomiale variate, inclusiv trisomia 13 sau 18 și, în special, sindromul Meckel, o afecțiune autosomal recesivă. Cu toate acestea, cauza primară a spinei bifida rămâne necunoscută; disfuncția notocordului poate fi implicată așa cum se întâmplă și în alte anomalii vertebrale ca diastematomielia, hemivertebra și, de asemenea, chistul neurenteric în care țesutul endodermal (aparținând intestinului) este găsit în chisturi paravertebrale, în canalul spinal, sau chiar expus dorsal la suprafață. Meningocelul anterior este probabil diferit ca patogenie.

Incidența spinei bifida chistica s-a modificat în ultimul secol și, de asemenea, variază geografic. Ea este mai crescută la sexul feminin. Incidența pentru Marea Britanie în anii 1960–1990 a fost de aproximativ 10 ori mai mare decât cea pentru Asia de Sud-Est sau Africa, și a variat de la 4–4,5 la 1000 de nașteri în Irlanda și sudul Țării Galilor la 1,5 la 1000 de nașteri în Sud-Estul Angliei. Atunci când se include și anencefalia aceste cifre par a se dubla. Din 1991 incidența spinei bifida a scăzut la 0,15 la 1000. Diferențele dintre rase variază și tind să fie mai importante decât factorul geografic în comunitățile multirasiale. Gemenii monozigoti sunt frecvent discordanți în privința spinei bifida excluzând cauza genetică simplă, deși riscul de recurență la rude este de 1 la 20,

după un caz, și de la 1 la 10 după două cazuri de spina bifida sau anencefalie. Spina bifida oculta simptomatică produce aproape același risc de recurență. Adulții afectați au 4% risc de a avea un copil afectat.

Incidența în Boston, S.U.A., s-a ridicat la un vârf între 1925 și 1945 și de atunci continuă să scadă. În Marea Britanie, incidența la naștere a descrescut progresiv, dar probabil nu continuu, între 1960 și începutul anilor '90, până la 10% din nivelul ei anterior. Avorturile terapeutice au contribuit doar într-o mică măsură la această descreștere. Aportul suplimentar de acid folic înainte de concepție și în primele 12 săptămâni de gestație scade în mod evident riscul de apariție a defectelor de tub neural la făt și este recomandat de Departamentul Sănătății, dar este aplicat doar la o mică proporție dintre femei și nu pare a fi răspunzător de declinul incidenței. Dozele recomandate sunt de 5 mg/zi pentru femeile având un făt afectat anterior și de 0,4 mg/zi la celelalte.

Diagnosticul prenatal este posibil pentru 90% din defectele grave ale tubului neural prin ultrasonografie fetală și prin amniocenteză cu măsurarea nivelului amniotic al *alfa*-fetoproteinei și acetilcolinesterazei. Prevenția efectivă depinde de selecționarea cazurilor pentru amniocenteză și trebuie efectuată femeilor cu antecedente familiale de defect de tub neural, nivelul seric al *alfa*-fetoproteinei fiind un indicator util în sarcinile cu risc crescut.

## Spina bifida chistica

În plus față de defectul chistic însoși, cele mai multe cazuri au anomalii extinse de dezvoltare ale măduvei spinării și ale creierului posterior. Meningocelul este aproape în mod invariabil asociat cu malformația Chiari de tip II (a se vedea mai sus). Hidrocefalia apare la aproximativ 95% din cazuri. De obicei este atribuită obstrucției de drenare a ventriculului IV provocată de malformația Chiari, dar poate apărea și prin stenoza apeductală. Reduplicarea măduvei spinării, atât proximal cât și distal față de defect, defectele de tracturi posterioare, lipoamele de filum terminale sau ale durei, siringomielia și hidromielia sunt prezente în cele mai multe cazuri în combinații diferite. Defectele însele pot apărea la orice nivel, dar leziunile toracolombare și lombosacrate sunt cele mai frecvente. Asocierea de anomalii costale, ale corpurilor vertebrale și denervarea musculaturii paravertebrale, duce la cifoscolioză. Asocierea cu anomalii renale și microftalmie sugerează un sindrom Meckel autosomal recesiv (vezi mai sus).

## Tratamentul problemelor neonatale

Copiii născuți cu spina bifida chistica necesită urgent o evaluare competentă. Complicațiile majore ale meningocelului sunt paralizile mebrelor inferioare, anestezia, incontinența urinară și fecală, hidrocefalia și hidronefroza. Evaluarea din prima zi este destinată aprecierii calității vieții prin dimensiunile și poziția defectului, gradul de tulburări funcționale existente deja și gradul de hidrocefalie. Întârzierile în tratament duc la atrofia membranelor și rădăcinilor nervoase, la deteriorarea funcțiilor membrelor inferioare și sfîcteriene și la un risc crescut de meningită. Tratamentul meningocelului epitelizat este mai puțin urgent. O dată ce s-a efectuat închiderea chirurgicală a defectului, rata de supraviețuire crește foarte mult, pentru cele mai multe cazuri fiind curând necesară șuntarea hidrocefaliei, declanșându-se o secvență de multiple intervenții chirurgicale și necesitând supraveghere medicală pe toată durata vieții. Amânarea intervenției chirurgicale duce la complicații fatale, de obicei meningite, la aproximativ 90% din cazuri iar pentru restul,



epitelizarea spontană a defectului poate prelungi supraviețuirea, dar cu invalidare severă și progresivă. Situația poate necesita închiderea întârziată a leziunii și șuntarea hidrocefaliei. În practică, în ultimii 10 ani, unele dintre criteriile folosite pentru selectarea nou-născuților pentru operație au fost absența:

- 1) paraliziei severe cu nivel motor deasupra lui L<sub>3</sub>;
- 2) cifozei sau scoliozei severe;
- 3) hidrocefaliei severe cu o circumferință a craniului mai mare de 39 cm la naștere sau un cortex cu o grosime mai mică de 1 cm;
- 4) malformațiilor cardiace asociate sau a altor defecte majore;
- 5) altor factori individuali majori.

În funcție de abordarea problemei, diferite unități tratează între 25 și 75% din cazuri, iar din cei tratați supraviețuiesc 70–85%.

Meningocelul necesită doar excizie simplă, dar în aproximativ 20% din cazuri se poate dezvolta hidrocefalie.

### Tratamentul în copilărie și adolescență

Problemele complexe ale spinei bifida sunt tratate în copilărie și adolescență de echipe complexe ce includ pediatri, neurochirurghi, urologi, ortopezi, psihiatri, psihologi, psihoterapeuți și asistenți sociali ca și medicul familiei și asistența comunității. Echipe echivalente destinate tratării cazurilor adulte s-au format doar rareori. Dificultățile legate de aceste tulburări se întind însă pe toată durata vieții și pacienții sunt afectați de infirmități severe la vârsta adultă.

### Hidrocefalia

Șunturile ventriculoperitoneale sunt folosite acum în mod obișnuit, dar în anii 1960–1970 erau folosite de regulă șunturile ventriculoatriale. Ventriculita și meningita sunt cauze potențiale de handicapuri neurologice suplimentare. Șunturile necesită readaptări frecvente în copilărie. Problematika este discutată în capitolul hidrocefaliilor (a se vedea mai sus).

### Paralizia

Nivelul lezional este determinant pentru existența parezei de tip neuron motor periferic sau pentru o combinație a acestora cu spasticitatea musculaturii datorată unei secțiuni medulare sublezionale. Aceste afectări vor determina tipul paraliziei și al deformării membrelor inferioare caracteristice pentru fiecare caz. Puțini pacienți cu leziune deasupra lui L<sub>1</sub> pot merge cu bare de susținere pe toată lungimea membrului inferior atașate cu o centură de mijloc sau în aparate tip pivot, cei mai mulți fiind ținuiți în scaune cu rotile. Pacienții cu leziuni între L<sub>2</sub> și L<sub>3</sub> au o rată de reușită mai mare, dar sunt obligați la folosirea barelor de susținere de la genunchi în jos, în timp ce cei cu leziuni mai jos de S<sub>2</sub> nu necesită, de obicei, aparate de susținere în timpul mersului. Situația este însă dependentă în mare măsură de inteligența pacientului și de prezența sau de absența altor deformări asociate, pe lângă gravitatea paraliziei. Procedurile ortopedice sunt practicate în copilărie pentru a preveni complicații frecvente ca dislocarea articulației șoldului, hiperextensia sau deformarea în flexie a genunchilor sau o largă varietate de deformări ale piciorului care depind de localizarea lezională. Tratamentul acestor deformări trebuie să aibă un obiectiv funcțional specific, de obicei realizarea mersului sau așezatul confortabil, sau alte beneficii de

ordin cosmetic. Adducția spastică a coapselor necesită uneori tenotomie corectivă pentru îmbunătățirea igienei și pentru acces vezical. În adolescență, mersul poate deveni din ce în ce mai dificil, astfel încât cei mai mulți adolescenți ajung la scaunul cu rotile.

### Piederea sensibilității și escarele de decubit

Copiii trebuie avizați de timpuriu despre pericolul de a se arde fără a simți durerea, de a sta așezați timp îndelungat pe suprafețe care provoacă presiune locală, precum și acela de a neglija leziunile cutanate incipiente. Ei trebuie învățați să-și controleze punctele dorsale de presiune folosind o oglindă. O atenție deosebită trebuie acordată alegerii încălțăminte și a aparatelor de susținere. Este de așteptat ca o dată cu creșterea în vârstă complicațiile tulburărilor de sensibilitate să devină mai importante, mai ales dacă îngrijirea din partea părinților devine limitată. Sunt importante tratamentul susținut al escarelor incipiente prin evitarea presiunii, prevenirea infecțiilor și, mai târziu, dacă devine necesară, excizia chirurgicală. La adolescenți și adulți creșterea presiunii pe punctele de sprijin în decubit și scăderea standardelor de îngrijire pot agrava escarele. Se pot dezvolta artropatii Charcot. Fracturile nedureroase care apar la membrele paralizate trebuie tratate prin metodele cele mai simple: imobilizarea în gips presupune riscul apariției escarelor. Deplasarea în fractură este rar întâlnită. Aparatele de susținere deja folosite reprezintă atele eficiente, astfel încât deplasarea cu scaunul cu rotile este posibilă de la bun început.

### Deformarea coloanei vertebrale

Cifoza constatată la naștere are un prognostic prost din cauza deformării persistente. Scolioza congenitală poate proveni din anomalii vertebrale, dar, mai frecvent, se instalează scolioza paralytică ce evoluează progresiv în copilărie. Metodele de susținere sunt greu de adaptat în mod eficient, mai ales atunci când există tulburări de sensibilitate. Protezele tip Milwaukee sunt eficiente, dar protezele mulate sunt mai confortabile și mai puțin restrictive. Fuziunea spinală locală tipurie se impune în curbările congenitale ale coloanei. Mai frecvent, fuziunea este practică în adolescența timpurie, când curbarea vertebrală în progresie este o cauză obișnuită de pierdere a posibilității de deplasare. Complicațiile datorate anesteziei cutanate, deformarea articulațiilor șoldului, restricțiile respiratorii și slaba posibilitate de cooperare cu copiii retardați sunt întâlnite în mod obișnuit.

### Vezica neurogenă

Cei mai mulți copii cu meningocel au vezica urinară neurogenă, ale cărei consecințe obișnuite sunt incontinența urinară, infecțiile și refluxul urinar cu dilatarea tractului urinar superior. Doar câțiva rămân cu micțiuni fiziologice. Pentru cei mai mulți dintre adulți, incontinența urinară rămâne o problemă principală. Evaluarea tipurie este destinată identificării urinatului prin supraplin și a imposibilității sfincțerelor de a se relaxa în timpul contracției detrusorului, precum și controlului funcției renale. O explorare combinată de cistogramă micțională și cistometrogramă poate fi efectuată și la nou-născut. Dacă nu există reflux semnificativ sau obstrucția colului vezical, aplicarea de presiune intermitentă manuală la fiecare 2 ore va împiedica acumularea urinei reziduale și infectarea ei. Dacă apare reflux ureteral, se impune cateterizarea temporară. Tratamentul cu propantelină este



util pentru a scădea contractilitatea excesivă a detrusorului, iar cel cu efedrină este util pentru creșterea rezistenței colului vezical. Mai rar este folosită fenoxibenzamina pentru a diminua rezistența *alfa*-adrenergică a colului vezical (a sfîcterului vezical intern). Aceste măsuri sunt de obicei suficiente până la introducerea cateterizării intermitente, cu folosirea unei tehnici igienice, dar nu neapărat sterile. Controlul incontinenței urinare prin folosirea acestei metode de către părinți și, mai târziu, ori de câte ori este posibil de către copilul însuși reprezintă un progres major în conduita terapeutică din spina bifida și constituie metoda de elecție în 70% din cazuri, uneori în combinație cu terapia medicamentoasă. Există posibilitatea ca sondajul vezical intermitent să nu poată fi efectuat din cauza unor deformări severe, sau poate fi foarte stânjenitoare în cazurile cu atele pe toată lungimea membrului inferior. Sfîcterectomia transuretrală, plicarea sfîcteriană, instrumente de drenaj penian, tamponanele pentru incontinență și devierea căii urinare pe cale ileală sunt acum metode de a doua alegere, dar folosite în anumite cazuri. Devierea căii urinare a constituit cândva aproape o rutină și mulți adulți tineri au ileostomii *in situ*. Complicațiile tardive ca, de exemplu, refluxul ureteral și pierderea tonusului ileal pot necesita reimplantarea ureterelor în vezica urinară și reintroducerea cateterizării obișnuite. Vezica nefuncțională infectată poate necesita drenaj chirurgical. Deteriorarea tardivă a funcției urinare poate fi provocată de hidromielie sau diastematomielii (a se vedea mai jos). Oricare ar fi metodele folosite pentru asigurarea funcției vezicale, sunt necesare controale repetate în scopul decelării refluxului urinar, infecțiilor urinare, disfuncției renale și hipertensiunii arteriale.

### ***Incontinența fecală***

Tulburarea senzației de defecație și tonusul sfîcterian scăzut contribuie împreună la provocarea constipației și incontinenței prin supraplin. Toaleta regulată, laxativele, învățarea unor tehnici de contracție activă a musculaturii abdominale, evacuarea manuală și clismele regulate fac parte din tratament. Cei mai mulți pacienți capătă o continență acceptabilă, exceptând episoadele de diaree intercurrentă, dar puțini reușesc aceasta fără măsuri active de control.

### ***Inteligența și educația***

Numeroase cazuri de meningocel care nu necesită șuntare au un coeficient de inteligență cu aproximativ 10 puncte sub valoarea de control. Cei care necesită șuntare au valori cu aproximativ 30 de puncte sub nivel. Ca și la ceilalți copii cu hidrocefalie, nivelul de pe scala de performanță WISC (Wechsler) este mai scăzut decât cel de pe scala verbală. Percepția vizuală, conștientizarea propriei imagini corporale și posibilitatea de înțelegere sunt frecvent diminuate. Dexteritatea manuală, în special cea pentru scris, poate fi afectată atât prin anomalii spinale ușoare cât și prin hidrocefalie. Educația copiilor cu spina bifida este în general preluată cu succes de către școli speciale pentru cei cu handicap fizic, ei reprezentând categoria de diagnostic cea mai numeroasă. Reintegrarea socială reprezintă însă un obstacol major pentru cei ce părăsesc școala. Cursurile intensive pentru obținerea independenței domestice și sociale pentru adolescenți organizate de către Asociația pentru Spina Bifida și Hidrocefalie reprezintă o piatră de temelie importantă. Măsurile active în scopul oferirii de facilități corespunzătoare, transport și locuri de muncă, sunt vitale dacă adevărata independență poate deveni posibilă.

## **Spina bifida oculta (disrafismul spinal)**

Spina bifida oculta simptomatică nu apare aproape niciodată fără anumite semne exterioare, o arie de atrofie cutanată, un smoc de păr, un hemangiom, un por sau orificiu vizibil sau un lipom subcutanat suprapus leziunii. Regiunile cervicale și lombare sunt localizările cele mai obișnuite. Porul poate oferi o poartă de acces pentru bacterii, ceea ce provoacă meningite recurente, astfel încât el trebuie să fie excizat. Altfel, cele mai multe leziuni sunt asimetrice. Unii copii dezvoltă pes cavus și tulburări de creștere a piciorului sau a membrului inferior, de obicei asimetrice, cu sau fără tulburări de sensibilitate și scăderea de forță musculară, cu respectarea teritoriului radicular de distribuție și cu pierderea reflexelor osteotendinoase corespunzătoare. Unii bolnavi au vezică neurogenă. Aceste semne sunt neobișnuite la naștere, dar pot să apară la orice vârstă, problemele vezicale manifestându-se uneori târziu, în viața adultă. Deformarea piciorului prin dismorfism spinal poate fi confundată cu cea din piciorul strâmb familial, pes cavus familial, din neuropatia senzori-motorie ereditară, din ataxia ereditară sau din leziuni compresive medulare. RMN poate evidenția un lipom intradural, un pinten osos sau cartilagos care fixează o măduvă despăcată (diastematomielie), sau zone translucide reprezentând benzi fibroase de fixare între măduvă și dură, rădăcini nervoase anormal de angulate, un filum terminal lat, sau, mai rar, un con jos plasat (sub L<sub>3</sub>). Nivelul normal al conului terminal la adult, între T<sub>12</sub> – L<sub>3</sub> (aproape întotdeauna la L<sub>1</sub> – L<sub>2</sub>), este atins în mod obișnuit la vârsta de 5 luni, nivelul mediu la 30 săptămâni de gestație fiind la L<sub>3</sub> și la termen la L<sub>2</sub>. Astfel, concepția potrivit căreia ancorarea conului poate provoca tracțiune crescută asupra măduvei în copilărie este puțin veridică. Indicațiile pentru explorare imagistică și chirurgie sunt controversate, dar toate cazurile cu tulburări sfîcteriene necesită RMN, așa cum merită și toate cele cu pinten osos vizibil la radiografia spinale și toate cazurile cu deformări progresive sau scădere de forță musculară la ambele membre inferioare. Chirurgia este adresată îndepărtării pintenilor fibroși și osoși, a chisturilor dermoide și a lipoamelor compresive atunci când este posibil, precum și secționării benzilor fibroase anormale și frecvent și a filumului terminal. Este în general acceptat că metodele chirurgicale sunt folosite pentru prevenirea deteriorărilor neurologice ulterioare și rareori pentru îmbunătățirea evidentă a stării prezente.

### ***Lipomeningocelul***

Lipomeningocelul este așezat la limita dintre spina bifida chistica și spina bifida oculta. Meningocelul mic este găsit la CT și RMN ca fiind adiacent lipomului care se extinde dintr-o masă vizibilă, frecvent asimptomatică, subcutanată, care pătrunde în despăcătura suprafeței dorsale a măduvei spinării prin defectul durei. Măduva poate fi comprimată de o bandă fibroasă exact deasupra lipomului și tratamentul chirurgical este de obicei necesar.

## **Paraliziile cerebrale**

Termenul de “paralizie cerebrală” descrie situația generală în care o leziune neprogresivă ce apare în creierul în dezvoltare, înaintea, în timpul sau după naștere, lasă copilul cu un handicap predominant motor. Este un concept nesatisfăcător în etapele timpurii în care accentul se pune pe îngrijirea copilului bolnav și



când se consideră că există la dispoziție ani de evaluare a naturii și gradului de handicap. Este mai util ca diagnostic retrospectiv când se impune ca posibilitate de diferențiere de alte tulburări motorii, progresive sau dobândite. Deficitul motor este foarte variabil ca distribuție, natură și grad, iar relația dintre etiologie și patologie este departe de a fi consistentă. Clasificarea simplă din tabelul 18.4 este adecvată celor mai multe scopuri, dar formele mixte sunt frecvente.

**Tabelul 18.4. Clasificarea paralizilor cerebrale**

Spastică	Hemiplegia Hemiplegia bilaterală (tetraplegia)
Diskinetică	Diplegia Atetoză Distonia
Ataxică	Ataxia pură Diplegia spastică - ataxică
Mixtă	

Prevalența specifică pe grupe de vârstă variază între 1,3 și 5 la 1000 în diferite comunități și diferența reprezintă standarde diferite de îngrijire a nou-născuților pentru prevenirea deceselor și a handicapului. În cele mai multe țări dezvoltate, prevalența este de aproximativ 2,0 la 1000 de nou-născuți vii, confirmată la vârsta școlară.

### Etiologie și patologie

*Leziunile cerebrale prenatale* cu cât au loc mai devreme cu atât este mai probabil să fie însoțite de o dezvoltare aberantă care să conducă la apariția unei malformații. Hidranencefalia reprezintă exemplul extrem. Infarctul cerebral prenatal a fost asociat cu moartea unui făt gemelar, cu hipotensiunea maternă, cu hipoxia, cu trauma sau intoxicația, dar, frecvent, rămâne fără explicație. Atunci când cauza nu este clară, cel mai bun lucru care poate fi făcut este să fie listați statistic toți factorii de risc asociați ca: multiparitatea, sarcina gemelară, toxemia, creșterea fetală redusă, ca și nivelul scăzut de sănătate maternă și de supraveghere prenatală și să se aleagă cel/cei mai posibil/i dintre ei.

*Copii născuți înainte de termen* au fost întotdeauna vulnerabili. Datorită îngrijirilor neonatale moderne ei pot supraviețui după 24 săptămâni de gestație și cântărind nu mai mult de 500g. Ischemia și hemoragia cerebrală, hipoxia consecutivă suferinței respiratorii, acidoza, hipotermia, hipoglicemia datorată imaturității hepatice, imposibilitatea autoreglării debitului sanguin cerebral în corelație cu tensiunea arterială, la care se adaugă traumatismele, chiar ușoare, reprezintă unii din factorii care predispun la leziuni cerebrale la copiii născuți înainte de termen. Terapia intensivă neonatală a redus atât mortalitatea cât și rata de apariție a paraliziei cerebrale la copiii sub 2 000g la naștere, dar dintre cei sub 1 000 g cei mai mulți supraviețuiesc atât cu cât și fără paralizie cerebrală.

La copiii prematuri, necroza ischemică a substanței albe (leucomalacia periventriculară) și hemoragia provenind din matricea germinativă sunt principalele modificări anatomo-patologice. Matricea germinativă reprezintă centrii locali subependimari ai multiplicării neuronale, a căror funcție încetează și degenerază la 24–35 săptămâni de gestație. Înainte de 20 de săptămâni, o multiplicare neuronală activă se extinde prin tot țesutul subependimar. Ultrasonografia arată că aproximativ jumătate dintre copiii cu greutate la naștere sub 1500 g dezvoltă hemoragii matriceale în primele ore după naștere. Corelarea cu

paralizia cerebrală depinde de extensia ei și de asocierea cu leucomalacia.

În oricare stadiu al gestației, asfixia la naștere (datorată nașterilor precipitate, prelungite sau dificile, hemoragiilor antepartum etc.), traumatismele obstetricale care afectează venele subdurale sau sinusurile durale, meningita neonatală, incompatibilitatea de factor Rhesus ce provoacă icter nuclear prelungit sau hipoglicemia sunt cauze bine stabilite de paralizie cerebrală. Sângerarea subdurală este principala modificare anatomo-patologică la copiii lezați care supraviețuiesc nașterilor traumatice și la cei cu leziuni neaccidentale tardive. Sângerarea subarahnoidiană și intraventriculară pot duce la hidrocefalie.

Hipoxia perinatală și ischemia pot produce leziuni ale substanței albe atât la copiii născuți la termen cât și la cei prematuri, dar infarctul cortical este întâlnit și la copiii la termen, dar cu asfixie la naștere. Sunt caracteristice atât necroza corticală laminară, mai evidentă în adâncimea sulcurilor, cât și necroza talamusului, hipocampului, trunchiului cerebral și a cerebelului. Durata asfixiei neonatale (cu apneea, bradicardia și acidoza ce o însoțesc) se corelează destul de bine cu paralizia cerebrală consecutivă, deși starea fătului cu puțin timp înainte de travaliu și în etapa incipientă a acestuia aduce o contribuție importantă, dar rareori identificabilă. Cu un scor Apgar de 3 sau mai mic de 3, pentru 5 minute proporția celor cu paralizie cerebrală consecutivă este de 1 %, pentru 15 minute este de 9 % și apoi rata crește progresiv. Convulsiile neonatale prelungite sunt un alt factor de prognostic îngrijorător. Episoadele de hipoxie pot fi răspunzătoare de infarcte în zonele arteriale de graniță. La supraviețuitorii pe termen lung, degenerescența chistică este combinată cu micropoligiria, iar în ganglionii bazali pierderea neuronală și glioză sunt combinate cu fibre mielinice aberante (status marmoratus). Identificarea intrapartum a asfixiei prin monitorizarea gazelor sanguine fetale și a pH-ului prin spectroscopie în infraroșu (și, probabil, în viitorul apropiat prin spectroscopie cu rezonanță magnetică) a devenit mai demnă de încredere. Evidențierea precoce a suferinței se poate face prin ecografie și RMN. Deși sunt valoroase în terapia intensivă precum și în formularea protocoalelor de îngrijire în unitățile de neuropatologie, aceste tehnici trebuie folosite evitându-se totuși formularea unui prognostic care să domine așteptările părinților referitoare la copilul lor. Ele nu sunt infailibile și, în orice caz, handicapul fiecărui copil, capacitățile și personalitatea lui sunt cel mai bine evaluate pe parcursul unei îngrijiri prelungite și competente nedominate de scepticism.

*Cauzele postnatale importante de paralizie cerebrală* sunt encefalita, meningita, traumatismele (mai ales cele neaccidentale) și hipoxia sau tulburarea de perfuzie cerebrală din statusul epileptic sau din timpul intervențiilor chirurgicale majore, mai ales cele pentru defecte cardiace congenitale severe.

### Diagnostic

Efectele unei agresiuni în timpul procesului de dezvoltare cerebrală pot să devină evidente numai după ce sistemul neuronal lezat devine funcțional. Mai mult decât atât, în cazul în care leziunea apare suficient de devreme, plasticitatea dezvoltării timpurii a creierului permite ca anumite funcții să fie preluate de grupuri neuronale alternative. De aici rezultă că diagnosticul precoce al severității paraliziei cerebrale trebuie să fie întotdeauna precaut. După un episod major de hipoxie, traumatism sau de infecție ce a provocat hipotonie severă, lipsă de reacție sau comă, gradul de paralizie cerebrală va deveni evident în timpul unei



perioade de urmărire necesare pentru evaluare și terapie de susținere. Orice episod de tulburare mentală, de limbaj, vizuală, auditivă sau de funcție senzorială va fi evaluat astfel încât un diagnostic clar al handicapului să poată fi făcut în momentul intrării la școală. Copiii care au fost supuși unui factor de risc trebuie evaluați într-un mod regulat chiar dacă nu prezintă un handicap inițial evident. O tulburare prenatală nerecunoscută poate fi evidentă la naștere, dacă copilul este microcefalic sau dacă are o tulburare de tonus sau de mișcare. În multe cazuri, întârzierea în dezvoltarea motorie, apariția timpurie a unor "stângăcii" sau apariția unor mișcări involuntare sau a unor tulburări de echilibru pot fi primele manifestări. Un istoric detaliat al achiziției și al pierderii abilității motorii permite o distincție clară între paralizia cerebrală și boli progresive ca ataxia Friedreich sau parapareza spastică ereditară. Mișcările atetozice sau distonice apar întotdeauna în primii ani de viață pe fondul unei hipotonii sau al unor deficite motorii prelabile; pierderea îndemănării motorii achiziționate anterior necesită investigații pentru cauze alternative. Dezvoltarea redusă a membrilor afectate este un indiciu util pentru debutul precoce al hemiparezei ce devine evidentă mai târziu în viață. Măsurători seriate ale craniului pot evidenția hidrocefalia ca o cauză potențial tratabilă de paralizie cerebrală.

Baraitser (1982) a revizuit riscul genetic la rude în paralizia cerebrală. Pentru cazurile cu cauză evidentă sau cu semne asimetrice, riscul este de 1 – 2%, iar pentru cauzele neexplicate de diplegie spastică, atetoză sau ataxie este de aproximativ 10%.

### Diplegia spastică

În 1861, William Little a descris asocierea dintre hipertonia spastică a membrilor cu nașterile premature sau anormale. Membrele inferioare sunt mai sever afectate decât cele superioare, fiind în adducție spastică și extensie. Există o fază inițială hipotonică urmată de distonie înainte ca spasticitatea să devină evidentă. Copiii dezvoltă "forfecarea" membrilor inferioare în susținere verticală, iar mai târziu mersul este laborios și "țopăit" cu plantiflexie severă și adducție. Creșterea piciorului poate să fie limitată. Dizartria spastică este frecventă, adeseori cu salivare abundentă. Membrele superioare, deși mai puțin atinse, sunt cel puțin cu hiperreflectivitate și scădere a dexterității. Sensibilitatea și inteligența sunt de obicei destul de bine păstrate. Strabismul convergent este foarte frecvent și necesită corecție chirurgicală. Aproximativ un sfert din cazuri prezintă crize majore.

Există o strânsă corelație cu gestația de scurtă durată și cu leucomalacia periventriculară. Incidența diplegiei spastice a scăzut simțitor între 1950 și 1970 o dată cu îmbunătățirea îngrijirii copiilor prematuri, dar a crescut recent, probabil, o dată cu supraviețuirea unor copii și mai mici. Cazurile năcute la termen fără nici o cauză evidentă necesită investigații, unele dintre ele fiind probabil de origine genetică.

### Hemiplegia spastică

Aceasta reprezintă forma cea mai frecventă de paralizie cerebrală. Incidența nu a suferit modificări în ultimii ani. Din motive necunoscute, în aproximativ 55% din cazuri sunt afectate membrele de partea dreaptă. Aproape întotdeauna leziunea implică și cortexul, astfel încât epilepsia și tulburările de învățare sunt frecvente. Aproximativ 40% din cazuri prezintă retard mental. Severitatea disabilității depinde nu numai de gradul de paralizie, ci și de tulburarea asociată de sensibilitate corticală care poate să meargă până la completa ignorare a hemicorpului afectat.

Hemianopsia este un handicap suplimentar frecvent. Dominanța cerebrală pentru limbaj și pentru mâna folosită preferențial se poate dezvolta în emisfera opusă dacă leziunea apare suficient de devreme, dar cazurile nefericite, cu debut încă de la naștere, prezintă frecvent leziuni bilaterale care, deși asimetrice, împiedică acest lucru. Întârzierea dobândirii limbajului și retardul global sunt mai frecvente decât afazia bine delimitată dacă instalarea se face înaintea vârstei de 2 ani.

Între o treime și jumătate din cazuri sunt prenatale, iar aproximativ 40% au origine perinatală. Frecvent, creșterea fetală întârziată și asfixia perinatală sunt factori asociați. Asimetria posturală și modul de folosire al mâinilor pot să nu fie observate până la 3–12 luni de viață. Acesta reprezintă modelul cel mai frecvent de paralizie cerebrală ce se dezvoltă după naștere, ca urmare a meningitei, encefalitei, stărilor febrile prelungite și a altor stări convulsivante, a traumatismelor, migrenelor, anemiei cu celule "în seceră", a bolilor congenitale cardiace, bolii moya-moya și a altor tulburări vasculare. Atunci când leziunea nu este urmarea unei ocluzii arteriale simple, incidența epilepsiei ulterioare este foarte mare. Hemiplegia postnatală precoce se însoțește de un element distonic care provoacă tulburări tot mai marcate în adolescență și multe cazuri justifică intervenția chirurgicală stereotaxică pentru a-l ameliora.

### Hemiplegia bilaterală și tetraplegia

Leziunile emisferice bilaterale fac ca aceasta să reprezinte cea mai severă dintre toate paraliziiile cerebrale. Retardul mental este invariabil și de obicei sever, epilepsia este foarte frecventă și implicarea bulbară severă provoacă dificultăți în alimentare. Spasticitatea bilaterală, mai severă la membrele superioare, cecitatea consecutivă atrofiei optice sau lezării corticale și strabismul sunt în mod obișnuit trăsăturile caracteristice. Atunci când originea este perinatală, microcefalia este de obicei evidentă încă de la naștere, dar uneori există hidrocefalie (în infecții prenatale) sau hidranencefalie. Asfixiile perinatale cele mai severe sau dezastrale anesteziei duc frecvent la astfel de cazuri. Pentru cazurile fără explicație, tulburările metabolice sau boala Alpers (o degenerare corticală genetică) trebuie luate în considerare; dacă nu este decelată nici o cauză metabolică și dacă prin urmărire regulată deteriorarea progresivă este confirmată, biopsia cerebrală își poate găsi justificare pentru a permite sfatul genetic. Rata mortalității este crescută la copiii cu tetraplegii severe și, la intrarea în școală, ei reprezintă numai 5% din totalul paraliziiilor cerebrale.

### Paraliziiile cerebrale diskinetice

#### Atetoză

Icterul nuclear prelungit și asfixia perinatală sunt principalele cauze ale acestei forme de paralizie cerebrală (a se vedea mai sus). Pentru prima situație, tulburări ale privirii în sus și surditatea sunt alte trăsături caracteristice. În mod obișnuit, copilul este inițial hipotonic, iritabil și, ulterior, letargic. După câteva luni apar mișcări de împingere a limbii care fac ca hrănirea să devină foarte dificilă, dar mișcările coreice și ulterior mișcările lente, atetozice, ale membrilor și trunchiului pot să nu devină evidente decât în anul al doilea sau al treilea de viață, uneori chiar mai târziu. Dezvoltarea motorie este mult întârziată. Inteligența poate fi normală, dar vorbirea este extrem de dizartrică cu aceleași caracteristice de "spasm mobil" ca și la membre. Salivarea



excesivă și disfagia sunt neplăcute. Convulsiile sunt neobișnuite. Dintre toate paralizii cerebrale aceasta poate fi cel mai ușor confundată cu un retard mental. Icterul prelungit ce provine din incompatibilitate de Rh, cândva foarte frecvent, este acum foarte rar în țările dezvoltate. Cu toate acestea, icterul neonatal sever poate fi încă întâlnit în incompatibilitatea ABO, în sindromul Crigler - Najjar, sau în deficiența de glucoză 6-fosfat-dehidrogenază și necesită fototerapie sau exsanguinotransfuzie pentru a preveni icterul nuclear prelungit.

### ***Distonia***

O fază distonică intervine frecvent între stadiile hipotonice și spastice ale paraliziei cerebrale diplegice. Rareori distonia sau rigiditatea rămân trăsături dominante, adesea cu un element de tremor sau mioclonus. Aceste cazuri trebuie investigate cu atenție pentru depistarea bolilor metabolice genetice.

### ***Paralizia „cerebrală” ataxică***

Deși hipoglicemia și hipotiroidismul pot afecta în perioada neonatală în mod predominant cerebelul, paralizia „cerebrală” ataxică este de obicei rezultatul unor malformații cerebeloase apărute timpuriu în timpul dezvoltării embrionare (a se vedea mai sus). Ele sunt frecvent de origine genetică. Hipotonia la un nou-născut alert precede cu mult timp tremorul identificabil și poate fi greșit interpretată ca o boală neuromusculară, dar asocierea cu un retard mental este foarte frecventă. Sindromul de dezechilibru este o formă separată, adeseori, dacă nu întotdeauna, de origine genetică (autosomal recesivă) în care hipotonia precoce și dificultățile de hrănire sunt urmate de o foarte târzie dezvoltare a echilibrului în ortostatism (la 7-9 ani). Pacienții au reflexe de redresare slabe, ei tinzând să cadă ca un „buștean”.

### ***Diplegia spastică ataxică***

Această asociere frecventă este uneori înrudită cu diplegia spastică. Frecvent este asociată cu hidrocefalia de care poate fi răspunzătoare hemoragia intraventriculară la copilul prematur, dar care în unele cazuri poate rezulta și dintr-o malformație cerebeloasă. Dilatarea ventriculilor poate contribui în sine, în mare măsură, atât la spasticitate cât și la ataxie. Semne foarte asemănătoare apar într-un număr mare de boli genetice, și în cazurile fără explicație este importantă observarea unor tulburări progresive.

### ***Alte tipuri***

Monoplegiile reprezintă mai puțin leziuni localizate cât mai ales hemipareze incomplet identificate. Triparezele sunt frecvente, adeseori ele reprezentând combinații între hemipareze și monopareze. Combinațiile dintre semnele spastice și dischinetice sunt foarte frecvente. „Paralizia cerebrală hipotonică” este, de obicei, faza timpurie a formelor diplegice sau, mai ales, atetozice sau ataxice. Copiii cu hipotonie musculară persistentă, cu dovezi de disfuncție cerebrală, pot avea o anomalie cromozomială, sindrom Prader-Willi (a se vedea mai sus), sau alt sindrom malformativ complex ca, de exemplu, sindromul Smith-Lemli-Opitz (a se vedea mai sus). Copiii cu hipotonie congenitală severă de orice cauză sunt predispuși la asfixie perinatală. Paralizia cerebrală hipotonică nu este un diagnostic acceptabil prin el însuși.

## **Tratamentul paralizii cerebrale**

O apreciere corectă a îndemânării individuale a copilului și a handicapului acestuia sunt imposibile până la vârsta de cel puțin 5-10 ani. În acest răstimp, unele aspecte ale handicapului pot fi mult modificate prin tratament activ. Astfel, copilul cu „risc” este tratat mai înainte ca diagnosticul să fie exact și complet. Tratamentul este complex și necesită evaluare din partea unor largi categorii de medici și terapeuți, precum și o intervenție activă a unora dintre ei. Scopurile acestuia sunt:

- 1) identificarea și tratarea handicapului și a complicațiilor asociate;
- 2) prevenirea unui handicap secundar de „deprivare”;
- 3) educarea și sprijinirea familiei în îngrijirea copilului;
- 4) îndepărtarea obstacolelor din calea dezvoltării copilului, a educării și promovării independenței sale.

Handicapurile asociate tratabile includ strabismul, viciile de refracție, surditatea, contracturile și deformările corporale și epilepsia. Surditatea este frecventă mai ales la copiii cu greutate scăzută la naștere și după icter nuclear prelungit. Salivarea excesivă poate fi ameliorată prin folosirea de scopolamină cu administrare transdermală, prin terapie comportamentală, sau în cazuri extreme, prin intervenții chirurgicale asupra glandelor sau ductelor salivare. Dificultățile în hrănire fac necesare evaluarea expertă și sfat cu hrănirea pe cale nazogastrică sau uneori prin gastrostomă. Dislocarea congenitală sau secundară a șoldului este frecvent neglijată la copiii cu spasticitate marcată, putându-se dezvolta deformări ale acestuia și scolioză. Pot apărea multe alte deformări sau contracturi, cazuri în care chirurgia ortopedică poate contribui la corectarea deformărilor și la îmbunătățirea funcționalității prin tenotomii, transplant de tendon sau artrodeze. Folosirea baclofenului și a dantrolenului în spasticitatea severă pot fi de ajutor. Rolul rizotomiei posterioare pentru același scop necesită evaluări relative la viitorul bolnavului.

Pierderea acestor posibilități favorabile poate împiedica dezvoltarea normală a funcțiilor din partea de creier neafectată de leziunea inițială. Exemplele includ aici posibilitatea de a pierde discriminare tactilă la mâna paretică nefolosită, probleme de percepție vizuală la copilul care nu a adoptat poziția verticală cu posibilitatea de a explora spațiul înconjurător, tulburări de dezvoltare a limbajului la copilul cu surditate sau, mai controversat, la copilul cu dizavrie marcată. Mare parte din terapie este adresată cuprinderii acestor probleme și, în același timp, de a dezvolta cele mai bune funcții reziduale ale copilului pentru a-i putea favoriza în viitor îndemânarea.

Contactul regulat cu terapeuți pricepuți oferă părinților o sursă de sfaturi precum și șansa de a învăța tehnicile hrănitului, mănuirii și comunicării cu copilul la domiciliu. Lipsa dovezilor convigătoare statistic despre eficacitatea tehnicilor de terapie fizică, marea varietate de „metode” disponibile și justificările foarte teoretice sunt descurajante pentru părinți. Este recunoscut faptul că manipularea îndemânatică poate atenua anumite reflexe nedorite, că întinderea mușchilor duce la creșterea volumului acestora și împiedică instalarea spasticității, că mișcările pasive repetate pot fi urmate de unele mișcări active, că poziția șezând poate preveni dezvoltarea unor poziții distonice și poate oferi o bază solidă pentru efectuarea anumitor activități și că exersări ghidate îmbunătățesc performanța, iar echipamentul specializat bine ales poate oferi posibilitatea unor noi activități și dobândirea independenței. Două dintre cele mai importante instrumente care pot fi de folos sunt tipul adecvat de cărucior și un echipament



special care să permită copilului cu handicap sever dar inteligent să folosească mașina de scris, tabelul cu simboluri, comunicarea electronică, sistemele de control al mediului, ajutându-se de orice posibilitate de mișcare controlată (a mâinii, piciorului, capului). Multe aspecte ale tratamentului, incluzând terapia vorbirii și educația pot fi realizate în școli care practică "educația conductivă". Ingram (1964) a găsit acum 30 de ani că dintre cazurile de paralizie cerebrală cu supraviețuire, care au părăsit școala, 35% dintre băieți și 12 % dintre fete erau angajați și 48, respectiv 61% erau neangajați. Astăzi, rezultatele sunt probabil mai bune.

## Tulburări diverse de dezvoltare

### Apraxia congenitală și copilul neîndemânatic

Neîndemânarea deranjantă poate afecta 2-5% din populație, mai mult băieți decât fete, și pentru câțiva dintre aceștia ea este profund invalidantă. Problema scapă de obicei neobservată la întâlnirea socială sau la examinarea neurologică de rutină, dar este evidentă la școală sau pe terenul de sport. Apraxia sau agnozia pot fi decelate în anumite cazuri. Neîndemânarea este datorată uneori unei "paralizii cerebrale minime" cu unii dintre aceiași factori epidemiologici de risc dar cu semne neurologice minore; alteori, numeroase sindroame de disconecție, defecte senzoriale corticale specifice, tulburări de dominanță cerebrală și înregistrarea defectuoasă a noilor achiziții pentru modele senzomotorii pot juca un rol de la caz la caz. Uneori, defectul este genetic. În plus față de defectul primar de dezvoltare tardivă a unor îndemânări motorii de finețe (hrănirea, îmbrăcatul, legarea șireturilor, încheiatul nasturilor, scrisul, jucatul cu mingea) există frecvent și simptome emoționale secundare. Analiza detaliată neuropsihologică poate fi necesară pentru identificarea naturii defectului în cazurile severe, dar în marea majoritate se recurge la soluții mai simple. Terapia constă dintr-o îmbinare judicioasă de practici intensive, diversificarea activității atunci când copilul este mai competent și explicarea detaliată a naturii problemei copilului, părinților și profesorilor

### Tulburările de vorbire în dezvoltare

Aproximativ 5% dintre copii sunt neinteligibili pentru străini atunci când încep școala și 1% au o întârziere serioasă de dezvoltare a limbajului. Retardul mental și surditatea sunt motivele cele mai serioase, împreună cu paralizia cerebrală, palatoschisis și autismul. Mulți au defecte de articulare minore sau imaturitate, ambele cu prognostic bun. Există însă un grup mic (aproximativ 0,8 la 1000) care au dizartrie severă sau întârziere de limbaj specifică.

### Paralizia pseudobulbară

Paralizia pseudobulbară este o tulburare localizată, bilaterală a neuronului motor central, caracterizată prin disfagie, hiper-salivație, paralizie de vâl palatin și reflex mentonier viu.

### Dispraxia de articulare

Dispraxia de articulare este indicată de scăderea motilității voluntare a buzelor și limbii în timpul vorbirii cu păstrarea unor reflexe ca, de exemplu, acela de a-și linge cu dexteritate buzele de resturi alimentare.

### Tulburările de limbaj specifice

Tulburările de limbaj specifice pot fi identificate ca fiind predominant expresive sau predominant receptive ("surditate verbală"), dar frecvent ele sunt complexe. Sunt cu mult mai frecvente la băieți și uneori sunt profund handicapante, împiedicând toate aspectele educației și contactului social. Prognosticul pentru dezvoltarea unui limbaj inteligibil este rezervat, dar antrenamentul intensiv poate crea un sistem de comunicare nonverbal. Terapia limbajului este îmbunătățită de folosirea tabelelor de simboluri Bliss (Blissymbolics), sistemul de comunicare prin semne și de folosirea mijloacelor electronice de comunicare. Câțiva copii cu tulburări specifice de limbaj au și anomalii cromozomiale.

### Bibliografie

- Aicardi, J. (1992). *Diseases of the nervous system in childhood*. Mac Keith Press, London.
- Bannister, C.M. and Tew, B. (ed.) (1991). *Current concepts in spina bifida and hydrocephalus*. Mac Keith Press, London.
- Baraitser, M. (1982). *The genetics of neurological disorders*. Oxford University Press.
- Baraitser, M. and Winter, R.M. (1992). *London Neurogenetics Database (and Supplement)*. Oxford University Press.
- Borzyskowski, M. and Mundy, A.R. (1990). *Neuropathic bladder in childhood*. Mac Keith Press, London.
- Brett, E.M. (ed.) (1991). *Paediatric neurology*, (2nd ed.). Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Briggs, G., Bodenorter, T. W., Freeman, R.K. and Yaffe, S.J. (1983). *Drugs in pregnancy and lactation*. Williams and Wilkins, Baltimore.
- Brocklehurst, G. (1976). *Spina bifida for the clinician*. Spastic International Medical Publications, Heinemann, London.
- Clarke, A.M., Clarke, A.D.B. and Berg, J.M. (ed.) (1985). *Mental deficiency: the changing outlook*, (4th edn.). Methuen, London.
- Emery, A.E.H. and Rimoin, D.L. (1990). *Principles and practice of medical genetics*, (2nd ed.). Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Gordon, N. and McKinlay, I. (1980). *Helping clumsy children*. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Ingram, T.T.S. (1964). *Paediatric aspects of cerebral palsy*. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Larroche, J.-C. (1984). *Malformations of the nervous system; and Perinatal brain damage*. În: *Greenfield's neuropathology* (ed. J. Hume Adams, J.A.N. Corsellis and L.W. Duchon), pp. 385-450, and 451-489. Arnold, London.
- Levene, M.I., Lilford, R.J., Bennett, M.J. and Punt, J. (1994). *Fetal and neonatal neurology and neurosurgery*. (2nd edn.). Churchill Livingstone, Edinburgh.
- McCarthy, G.T. (ed) (1984). *The physically handicapped child: an interdisciplinary approach to management*. Faber and Faber, London.
- McKusick, V.A., Francomano, C.A. and Antonarakis, S.E. (1992). *Mendelian inheritance in man*. (10th edn). Johns Hopkins University Press, Baltimore.



- Menkes, J.H. (1990). *Textbook of child neurology*, (4th edn). Lea and Febiger, Philadelphia.
- Moser, H.W. and Wolf, P.E. (1971). *The nosology of mental retardation*. In: *Birth defects: original article series VII*, no. 1, 117-134.
- Pape, K.E. and Wigglesworth, J.S. (1979). *Haemorrhage, ischaemia and the perinatal brain*. Spastics International Medical Publications, Heinemann, London.
- Samilson, R.L. (ed.) (1975). *Orthopaedic aspects of cerebral palsy*. Spastics International Medical Publications, Heinemann, London.
- Smith, D.W. (1988). *Recognisable patterns of human malformation*. (4th edn). Saunders, Philadelphia.
- Stanley, F. and Alberman, E. (ed.) (1984). *The epidemiology of the cerebral palsies*. Spastics International Medical Publications, Heinemann, Blackwell, Oxford.
- Thomas, A.P., Bax, M.C.O. and Smyth, D.P.L. (1989). *The health and social needs of young adults with physical disabilities*. Mac Keith Press, London.
- Turner, G. (1975). *An aetiological study of 1000 patients with an I.Q. assessment below 51*. In: *Medical Journal of Australia* 2, 927-31.
- Vinken, P.J., Bruyn, G.W. and Myrianthopoulos, N.C. (ed) (1977-78). *Congenital malformation of the brain and skull and Congenital malformations of the spine and spinal cord*, volumes 30-32 In: *Handbook of clinical neurology*, North-Holland, Amsterdam.
- Volpe, J.J. (1987). *Neurology of the newborn*, (2nd edn). W.B. Saunders, Philadelphia.
- Warkany, J, Lemire, R.J. and Cohen, M.M. (1981). *Mental retardation and congenital malformations of the central nervous system*. Year Book Medical Publishers, Chicago.



# 19. Tulburări metabolice și curențiale ale sistemului nervos

C.D. MARSDEN

(Traducerea: Mihai Apostol, Virgil Apostol)

Pentru a-și asigura suportul energetic, creierul are nevoie de glucoză și oxigen. Necesarul de glucoză și oxigen este asigurat de fluxul sanguin cerebral. În condiții de repaus acesta este de aproximativ 50 ml sânge pe 100 g de țesutul cerebral/minut, cantitate corespunzând la 15–20 % din eiecția cardiacă de repaus. Fiecare 100 g din creierul normal utilizează aproximativ 0,31 mol (5,5 mg) de glucoză pe minut. În condițiile bazale creierul consumă aproximativ totalul de glucoză produsă de ficat. Consumul de glucoză al creierului variază de la regiune la regiune, variații care depind de modificările funcționale locale. Creierul conține numai mici rezerve de glucoză și de glicogen, astfel încât, dacă fluxul sanguin cerebral este în mod brusc întrerupt, el poate funcționa încă numai 2–3 minute. Dacă creierul este privat de glucoză și oxigen, cum se întâmplă, de obicei, în stopul cardiac, metabolismul energetic cerebral normal poate continua pentru numai 10–15 s.

## Tulburările metabolice generale

### Hipoglicemia

Coma hipoglicemică este greu de diagnosticat; ea este foarte periculoasă. În toate cazurile de comă, stupor sau confuzie de etiologie necunoscută trebuie măsurată glicemia și nivelul de insulină iar apoi, dacă este cazul, trebuie administrate intravenos 25 g de glucoză cu tiamină. O astfel de injectare nu poate fi în nici un caz dăunătoare și poate salva viața.

Cea mai obișnuită cauză de hipoglicemie este supradozarea de insulină sau administrarea în exces a drogurilor hipoglicemiante. Cauze mai rare sunt hiperinsulinismul datorat unui adenom al insulelor Langerhans din pancreas, hipoglicemiile prediabetice sau sarcoamele retroperitoneale. Hipoglicemiile pot apărea în alcoolism sau în boli hepatice, după chirurgie gastrică și într-o gamă variată de suferințe metabolice.

Hipoglicemia se manifestă, de obicei, în patru forme: 1) ca o stare confuzională cu somnolență, confuzie, comportament bizar sau manie; 2) ca o comă neexplicată cu disfuncții ale trunchiului cerebral incluzând rigiditate prin decerebrare, hiperventilație neurogenă dar cu păstrarea reflexelor oculocefalogice și pupile; 3) ca o suferință focală neurologică asemănătoare celor din atacurile vasculare cerebrale; 4) cu crize convulsivante. Hiperinsulinismul poate determina, foarte rar, apariția unei neuropatii periferice predominant motorii.

Hipoglicemia se stabilește prin măsurarea concentrației de glucoză din sânge și prin răspunsul clinic la administrarea intravenoasă de glucoză. Hiperinsulinismul este uneori greu de diagnosticat, dar acest diagnostic poate fi stabilit dacă se îndeplinesc criteriile triadei Whipple: simptomele de hipoglicemie asociate cu scăderea nivelului de glucoză în sânge și o creștere disproporționată a insulinemiei cu răspuns clinic bun la administrarea de glucoză. După un post de 72 ore, măsurătoarea glicemiei matinale și a nivelului de insulină din sânge poate detecta aproape toate adenoamele insulare pancreatice.

### Anoxia

Anoxia cerebrală poate fi datorată insuficienței fluxului sanguin cerebral, reducerii disponibilității de oxigen, reducerii capacității sângelui de a transporta oxigenul, tulburărilor metabolice de utilizare a oxigenului sau combinării acestor factori.

O anoxie prin ischemie cerebrală globală de scurtă durată determină apariția unei sincope. Dacă durata se prelungește pot apărea mioclonii sau crize tonico-clonice, iar dacă anoxia a fost prelungită, postanoxic pot apărea perioade de confuzie și amnezie reziduală.

Anoxia cerebrală severă prelungită se datorează în mod obișnuit stopului cardiac secundar unor boli cardiace, celui care poate să apară în timpul chirurgiei cardiace sau celui din cursul anesteziei. Intoxicația cu oxid de carbon, de obicei, cu scop suicidal, deteriorează, de asemenea, creierul prin anoxie.

Anoxia acută duce rapid la pierderea conștienței, la crize convulsive generalizate cu apariția midriazei bilaterale și a reflexelor plantare în extensie bilaterală. Dacă lipsa de oxigen durează câteva minute, pot apărea tulburări cerebrale prelungite dar reversibile sau tulburări permanente. Anoxiile severe pot duce la comă ireversibilă, flască, cu pierderea tuturor funcțiilor reflexe cu excepția activității cardiace și a reflexelor osteotendinoase. Pupilele rămân dilatate și areactive iar electroencefalograma (EEG) plată la examinări repetate (drogurile și hipotermia pot determina apariția de trasee EEG plate dar cu posibilitatea de revenire la normal). Se poate spune că acești pacienți sunt în stare de moarte ireversibilă dacă toate semnele funcțiilor trunchiului cerebral sunt absente la examinări repetate care să acopere o perioadă de 12–24 ore (vezi subcapitolul 4.5). Alți pacienți afectați mai puțin sever pot recupera parțial unele funcții reflexe cum ar fi reactivitatea pupilară, mișcările oculare reflexe, tonusul muscular și pot ajunge să respire spontan; totuși, conștiența nu revine, nu apar răspunsuri adecvate la stimuli externi și ei pot rămâne luni sau ani într-o astfel de stare denumită "stare vegetativă persistentă". Grade mai ușoare de anoxie pot determina apariția unor stări comatoase cu revenirea conștienței, dar cu diverse tulburări reziduale de tip demență, sindrom amnestic, paralizii pseudobulbare, semne piramidale, ataxie, incontinență. Unii dintre acești pacienți pot fi grav invalidați de tulburări de motilitate ca miocloniile de acțiune, care constau în secuse musculare rapide, uneori ample, ce parazitează mișcările voluntare. Aceste tulburări sau deficite reziduale care urmează anoxiei cerebrale prelungite dar cu supraviețuire pot fi permanente, la unii pacienți apărând cu timpul ameliorări gradate. Potențialul de recuperare poate dura luni sau ani, dar un prognostic în această privință nu poate fi niciodată cert. Un prognostic optimist poate fi justificat doar dacă recuperarea funcțiilor apare precoce; la polul opus se află pacienții cu semne certe de moarte cerebrală.

La un număr redus de pacienți, aparent recuperați după o anoxie cerebrală severă, după un interval de săptămâni sau luni apare encefalopatia anoxică tardivă care se manifestă inițial cu iritabilitate crescută, apatie, confuzie, urmate apoi de apariția unui sindrom akinetic-rigid cu sau fără distonii care poate progresa în gravitate pe parcursul mai multor săptămâni sau luni. Encefalopatia anoxică este deseori interpretată, inițial, ca o



tulburare psihiatrică, eroare care este înlăturată ulterior de apariția semnelor neurologice obiective ce clarifică diagnosticul. Cauza encefalopatiei postanoxice tardive nu este cunoscută; anatomo-patologic există o degenerare severă și difuză a substanței albe emisferice și a ganglionilor bazali.

Anoxii cerebrale subacute pot să apară în anemii severe, insuficiență cardiacă, boli pulmonare precum și în expunerea fără antrenamente la altitudine mare ("răul de munte"). Acestea pot produce inatenție, oboseală, dureri de cap, deteriorare intelectuală, urmate de tulburări ale memoriei și ataxie.

Anoxia cerebrală este cauza principală a unor simptome neurologice într-un număr de alte condiții patologice. Coagularea intravasculară diseminată care rezultă din agregarea plachetară și formarea de fibrină poate fi produsă de un număr de boli care includ infecțiile și bolile maligne. Pacienții acuză dureri de cap, dificultăți în concentrarea mentală, vertije, vedere neclară și dificultăți de vorbire. Starea confuzională poate progresa către stupor și comă, cu semne focale sau generalizate de suferință cerebrală. Sunt obișnuite sângerările spontane, mai ales sub forma peteșilor sau echimozelor cutanate, a celor observate la examenul oftalmoscopic, sau chiar sub forma hemoragiei intracraniene. Malaria cerebrală, o complicație a infecției cu *Plasmodium falciparum*, trebuie avută în vedere ca o cauză a comelor fără explicație care apar la pacienți recent sosiți din zone cu potențial de contaminare. Pacienții descriu frisoane și febră care preced cu câteva zile starea de apatie, stupor și, mai apoi, coma. Diagnosticul se stabilește prin decelarea parazitului prin examenul microscopic al sângelui pe frotiuri sau în picătură groasă. Emboliile grase apar după traumatisme severe, mai ales ale membrilor, dar pot să apară și după arsuri sau alte afectări sistemice severe; microemboliile pulmonare grase pot determina apariția unei insuficiențe respiratorii cu hipoxie progresivă. Micro-emboliile cerebrale multiple produc confuzie, apatie, stupor și comă. De obicei, simptomele apar după ore sau zile de la traumatism și sunt acompaniate de febră și hiperventilație. În a doua sau a treia zi apare o erupție peteșială caracteristică în jumătatea superioară a corpului. De asemenea, pot să apară hemoragii la examinarea fundului de ochi. La examinarea radiologică pulmonară pot să apară imagini lineare radiare din regiunile hilare, opacități izolate sau chiar aspectul plămânului de șoc. Anomaliile coagulării merg de la o trombocitopenie ușoară până la coagularea intravasculară diseminată acută. Tratamentul constă în corectarea hipoxiei, în cazuri severe cu protezare respiratorie, cu presiune pozitivă ("positive end-expiratory pressure – PEEP") și corectarea tulburărilor de coagulare. Chirurgia cardiacă, cel puțin în prima perioadă de folosire a oxigenării prin pompe by-pass, producea frecvent tulburări neurologice tranzitorii. Îmbunătățirile tehnice ca, de exemplu, folosirea filtrelor pe liniile de perfuzie cu sânge, au determinat scăderea numărului de complicații neurologice; și astăzi pot să apară postoperator semne de suferință cerebrală difuză sau focală dar pacienții care supraviețuiesc episodului acut au un prognostic în general bun.

## Complicațiile metabolice ale insuficiențelor de organ

### Insuficiența hepatică

La pacienții cu boli hepatice de orice cauză pot să apară come hepatice acute sau forme cronice de encefalopatii hepatice cu tulburări comportamentale și alte simptome neurologice.

### Coma hepatică acută

Apare ca umare a necrozei hepatice masive datorate hepatitelor severe sau intoxicațiilor cum ar fi cea cu paracetamol. La alți pacienți care pot avea funcții hepatice relativ bine conservate dar cu șunturi portosistemice extinse coma poate fi precipitată de pătrunderi bruște de substanțe azotate în tubul digestiv cum se întâmplă în sângerări digestive, în infecții sau în diete bogate în proteine. Starea confuzională, apatia, lipsa de concentrare mentală și uneori stări de agitație care necesită sedare pot fi urmate în câteva ore sau zile de stupor și comă. Caracteristice sunt asterixisul ("flapping tremor") observabil mai ușor la bolnavul cu membrele superioare întinse și mâinile în extensie precum și halena hepatică. Coreea și semnele piramidale pot să apară pe măsură ce pacientul intră în comă. Postura decerebată este obișnuită în acest stadiu când pot să apară semne focale de deficit cum ar fi hemiplegia. Nistagmusul, deviațiile conjugate ale globilor oculari, "skew deviation", mișcările disociate ale globilor oculari pot fi evidente, dar mișcările reflexe ale globilor oculari și reflexele pupilare sunt conservate până când bolnavul devine total neresponsiv sau moare. Paroxisme de unde lente trifazice de voltaj crescut care mai apoi se transformă în activitate peristentă de unde lente persistă pe EEG până când apar semne de moarte cerebrală. Coma hepatică are drept cauză multiple anomalii metabolice între care se include hiperamoniemia (mai mare de 145  $\mu\text{mol/l}$  sau 200 mg/dl) care rezultă din digestia intestinală cu șuntarea ciclului hepatic de sinteză a ureei. Hipoglicemia și alcaloza respiratorie secundară hiperventilației sunt aproape întotdeauna prezente. Aminoacizi și neuro-transmițători modificați, mai ales acidul  $\gamma$ -aminobutiric, formarea unor amine toxice ca octopamina și a unor acizi grași cu lanț scurt, sunt, de asemenea, factori incriminați în apariția comei hepatice. Coagularea intravasculară diseminată și alte tulburări ale mecanismelor coagulării determină apariția unor leziuni vasculare cerebrale secundare. Comele hepatice au o mortalitate ridicată, dar dacă pacientul poate fi menținut în viață poate apărea recuperarea prin regenerare hepatică. Tratamentul include sterilizarea conținutului intestinal, corecția tulburărilor metabolice și stoparea sângerărilor, administrarea de lactuloză și neutralizarea toxinelor.

### Encefalopatia hepatică cronică

Această noțiune se referă la dezvoltarea unor modificări intelectuale, cognitive și de conștiință, deseori asociate cu alte semne neurologice (tremor, coree, sindrom akinetic-rigid, ataxie, chiar parapareză spastică) la bolnavi cu insuficiență hepatică cronică și, mai ales, la cei cu anastomoze portosistemice extensive. Natura exactă a substanțelor care sunt responsabile de apariția encefalopatiei hepatice cronice nu este stabilită încă. În mod caracteristic, tulburările sunt fluctuante cu episoade confuzionale marcate, stări de agitație sau comă hepatică patentă. În plus, modificările intelectuale, parkinsonismul, ataxia sau spasticitatea pot fi progresive. Tratamentul constă în dietă hipoproteică, administrare de antibiotice pentru sterilizarea intestinului și de lactuloză.

### Insuficiența renală

Insuficiența renală se asociază cu complicații neurologice variate. Înainte de utilizarea dializei, encefalopatia uremică era o suferință obișnuită. Pacientul devine somnolent, stuporos, apoi intră în comă. Hiperventilația, miocloniile multifocale, tremorul,



asterixisul, tetania și crizele convulsive generalizate sunt obișnuite. Mișcările oculare și reflexele pupilare nu sunt modificate. Uremia, acidoza metabolică, hiperkaliemia, tulburările hidrice și electro-litice (calciu, sodiu) și encefalopatia hipertensivă contribuie la realizarea aspectului clinic. Dializa normalizează rapid anomaliile metabolice ale uremiei, dar tulburările encefalopatice se clarifică în câteva zile. Unii pacienți dezvoltă sindromul de dezechilibru prin dializă. Corectarea rapidă a tulburărilor metabolice poate agrava asterixisul, miocloniile, delirul, convulsii, stuporul și chiar coma. Demența prin dializă apare la o parte din pacienții dializați cronic cu lichide care au un conținut crescut de aluminiu. Astfel, după 3–7 ani de dializă, apar tulburări de vorbire, anomalii intelectuale și cognitive, convulsii, mioclonii și, uneori, anomalii neurologice focale. Alte complicații ale insuficienței renale includ miopatia datorată hipocalcemiei cronice, o neuropatie periferică rezistentă la procedura de dializă sau o encefalopatie Wernicke datorată dializei fără suplimente vitaminice. Pacienții cu boli renale sunt în mod particular predispuși la apariția unor complicații ale intoxicațiilor cu medicamente cu eliminare renală: neuropatii periferice determinate de nitrofurantoin, leziuni labirintice determinate de streptomycină sau atrofii optice determinate de etambutol.

### Insuficiența respiratorie

Hipoventilația datorată bolilor pulmonare sau tulburărilor neurologice poate duce la encefalopatie sau comă. Hipoxia, hipercapnia, insuficiența cardiacă congestivă, infecțiile sistemice, oboseala datorată unei respirații laborioase și apneea din timpul somnului nocturn contribuie la conturarea acestui sindrom. Acidoza serică prin ea însăși probabil că nu este un factor important, deoarece perfuziile cu substanțe alcaline fără asistare ventilatorie nu îmbunătățesc funcțiile cerebrale la acești pacienți. Bolnavul devine obtuz, are dureri de cap difuze, apare progresiv somnolența, stupoarea și apoi coma. Mișcările oculare și reacțiile pupilare sunt normale. La o mică parte dintre pacienți apar distensii ale venelor oftalmice și edem pupilar. La cei mai mulți se pot observa mioclonii multifocale și asterixis, dar crizele convulsive sunt neobișnuite. Encefalopatia respiratorie poate să se instaleze gradat sau poate fi precipitată de o infecție sau de administrarea de droguri sedative. Toți acești pacienți sunt hipoventilați și cei cu emfizem obstructiv suflă greu și se sufocă. Tratamentul cu oxigen în aceste împrejurări poate fi periculos, deoarece, dispărând stimularea automatismului respirator prin hipoxie, pacientul poate ajunge la o hipercapnie letală. Dacă concentrațiile slabe de oxigen determină depresia respiratorie, atunci poate deveni necesară ventilația asistată.

## Tulburări metabolice datorate bolilor endocrine

### Diabetul zaharat

Diabetul determină apariția unor tulburări neurologice variate. Stuporul și coma pot fi produse de hiperosmolaritate, de ketoacidoze, de acidoze lactice, de hipoglicemii spontane (pre-diabetice) sau datorate tratamentului, de uremie sau de encefalopatii hipertensive. Atacurile

ischemice tranzitorii și ictusurile datorate aterosclerozei cerebrale și hipertensiunii sunt obișnuite la diabetici. Leziuni ale nervilor periferici pot fi decelate la diabetici sau pot fi simptomele de debut ale diabetului zaharat. Leziuni dureoase la nivelul unui nerv (mononevrite) cum ar fi o paralizie izolată de nerv ocular, o paralizie de nerv facial, o paralizie de nerv sciatic popliteu extern sau o neuropatie de nerv intercostal sunt obișnuite și se datorează unor leziuni vasculare ale nervului. Un sindrom de tunel carpian sau o paralizie de nerv ulnar pot apărea la diabetici datorită unei susceptibilități deosebite a nervilor periferici la compresiunile trunchiurilor nervoase de către structuri de vecinătate. Pot apărea mononevrite multiplex. Amiotrofia diabetică apare printr-o neuropatie motorie proximală care determină scăderea de forță și amiotrofii, deseori dureroase, cu afectarea, de obicei asimetrică, a mușchilor cvadriceps. Această neuropatie se datorează ischemiei sau hemoragiei nervului femural sau a plexului lombosacrat. O neuropatie periferică simetrică distală la diabetici se poate prezenta cu tulburări de sensibilitate, mai ales cu abolirea simțului vibrator la nivelul distal al membrilor inferioare și cu abolirea reflexelor achiliene. Mai puțin obișnuită este o neuropatie senzitivo-motorie progresivă și severă care afectează inițial membrele inferioare, apoi membrele superioare. Neuropatia autonomă este obișnuită în diabet provocând impotență, diaree, anhidroză și anomalii pupilare. Acestea din urmă pot fi neregulate ca formă și areactive la lumină, mimând pupila de tip Argyll-Robertson. Neuropatia autonomă a diabeticului poate determina, de asemenea, hipotensiune ortostatică, sincopă și, uneori, stop cardiac.

### Sindromul Cushing

Hiperadrenalismul spontan este, cel mai frecvent, datorat tumorilor suprarenale dar, uneori, poate să apară și în adenoamele hipofizare bazofile, ca după adenalectomia pentru cancer de sân. Hiperadrenalismul iatrogen, datorat administrării îndelungate și excesive a steroizilor, determină apariția unor tulburări neurologice asemănătoare. Sindromul Cushing duce frecvent la o encefalopatie manifestată prin modificări comportamentale cu stări de bună dispoziție nemotivată sau, dimpotrivă, cu stări de depresie. Tulburările psihice pot fi asociate uneori cu dureri de cap, edem papilar și pot progresa spre stupor și comă. Sindromul Cushing poate determina apariția unei miopatii proximale care poate fi uneori severă și dureroasă.

### Boala Addison

Hipoadrenalismul datorat insuficienței adrenalinice determină hipotensiune, hiponatriemie, hiperkaliemie și, deseori, hipoglicemie. Pacienții cu boală Addison netratată acuză scăderi de forță musculară și oboseală iar stuporul și coma pot fi precipitate de proceduri chirurgicale sau de alte boli intercurrente acute. Pot să apară atacuri de paralizii periodice asociate cu hipokaliemia. O neuropatie periferică este rară. Crizele addisoniene pot fi acompaniate de convulsii generalizate atribuite hiponatriemiei și intoxicației cu apă. De asemenea, pot să apară o hipertensiune intracraniană benignă cu edem papilar și o miopatie proximală.

### Mixedemul

Hipotiroidismul se poate manifesta cu o stare confuzională, cu psihoză sau cu demență. Infecțiile, traumatismele, expunerea la frig sau sedarea pot provoca comă hipotermică. La pacienții cu tiroidite au fost observate stări encefalopatice episodice. Mixedemul este uneori însoțit de o tulburare particulară a decontractării musculare (pseudomiotonie) care determină prelungirea



duratei reflexelor tendinoase și uneori crampe musculare, dureri și înțepenirea mușchilor. Hipertrofia musculară (sindromul Hoffmann) este rară. Poate să apară un sindrom de tunel carpian datorită depunerii de țesut mixedematos în jurul nervului median la acest nivel; rareori, aceste depuneri rezonează aspectul clinic de neuropatie periferică. Uneori, mixedemul se poate prezenta neurologic cu ataxie, sugerând o boală cerebeloasă.

### Tireotxicoza

Simptomele hipertiroidismului includ anxietatea, tremorul, tahicardia și insomnia. Pot apărea coreea sau sindroame maniacale. O miopatie proximală severă este obișnuită, iar uneori pot să apară miastenia gravis sau paralizii periodice hipokaliemice. Boala ochiului distiroidian poate apărea la pacienți hiper- sau eutiroidieni. Diplopia datorată scăderii forței mușchiului drept superior este cel mai comun simptom inițial, dar cu timpul poate să apară o oftalmoplegie externă cu exoftalmie și chemosis.

## Tulburări metabolice datorate dezechilibrului acido-bazice sau ale electroliților

### Hiponatremia sau "intoxicația cu apă"

Sodiul este cel mai abundent cation seric, așa că hiponatremia este aproape întotdeauna cauza hipoosmolarității. Osmolaritatea serică este aproximativ egală cu dublul concentrației serice de sodiu plus 10 dacă nivelul glucozei și ureei sunt normale. Osmolaritatea normală a serului este de  $290 \pm 5$  mosmol/kg; osmolaritatea serică sub aproximativ 260 sau peste aproximativ 330 mosmol/kg poate să producă modificări cerebrale. Hiponatremia înseamnă o cantitate în exces de apă în organism cu exces de apă și în țesutul cerebral. Modificările rapide ale osmolarității serului determinate de sodiu produc efecte neurologice mult mai importante decât modificările lente determinate de hiponatremia cronică. Hiponatremia apare în boli renale, ca rezultat al perfuziilor intravenoase excesive, în diareele acute, în vărsături, în transpirații excesive; ea poate fi rezultatul secreției neadecvate de hormon antidiuretic care apare în carcinomul bronșic, în leziuni cerebrale difuze posttraumatice, în meningite sau encefalite, în hemoragii subarahnoidiene sau în leziuni hipotalamice focale datorate neoplaziilor sau infecțiilor. Pacienții cu hiponatremie devin confuși și neliniștiți, au asterixis, mioclonii multifocale, convulsii generalizate, stupor și comă. Simptomele pot apărea când nivelul de sodiu plasmatic scade sub aproximativ 120 mmol/l iar crizele convulsive și coma apar când valorile ajung sub 110 mmol/l. Un număr redus de pacienți cu hiponatremie cronică pot dezvolta sindromul mielinolizei pontine centrale. Tratatamentul rezidă în restricție hidrică; perfuziile cu soluții saline hipertone sunt rareori necesare.

### Hipernatriemia

Cauza obișnuită a hiperosmolarității este diabetul, care produce hiperglicemie severă. Hiperosmolaritatea consecutivă hipernatriemiei este rară, cu excepția cazurilor de deshidratare în climate fierbinți. Pierderea cronică de apă fără compensare corespunzătoare în diabetul insipid netratat poate avea ca rezultat

hipernatriemii moderate, dar acești pacienți pot dezvolta hipernatriemii severe dacă nu au un aport hidric adecvat. La pacienții cu diabet insipid simplu, senzația de sete este conservată, dar dacă afecțiunile intercurrente determină pierderi excesive de apă cu compensări neadecvate apar semnele deshidratării, somnolența, stupoarea și starea de inconștiență. Diabetul insipid simplu se poate datora chirurgiei hipofizare, traumatismelor sau tumorilor hipofizare. Dacă procesul patologic se extinde în hipotalamus se poate întâmpla ca nu numai secreția de hormon antidiuretic să fie deficitară ci și senzația de sete să fie abolită. Leziunile hipotalamice care determină hipernatriemii severe apar în tumori hipofizare mari, în craniofaringioame, în tumori hipotalamice, în sarcoidoză, în boala Hand-Schüller-Christian. Lipsa senzației de sete la acești bolnavi precipită deseori instalarea comei hipernatriemice cu o creștere a nivelului de sodiu în ser la peste 160–170 mmol/l. Hipernatriemia poate rezulta și din pierderi masive de apă, mai ales la copii cu diaree intense.

### Hipercalcemia

O concentrație serică crescută de calciu se poate datora hiperparatiroidismului primar, imobilizării, sarcoidozei, intoxicației cu vitamină D sau metastazelor osoase multiple. Simptomele includ anorexie, grețuri, vărsături, setea intensă, poliuria și polidipsia. Scăderea de forță musculară, oboseala și o encefalopatie ușoară sunt tulburări obișnuite. Encefalopatia poate consta din iluzii, modificări de dipozitie, astfel încât acești pacienți sunt tratați inițial în servicii de psihiatrie. Pot să apară de asemenea stări confuzionale cu apatie și stupor, însoțite uneori de convulsii generalizate sau focale și edem papilar.

### Hipocalcemia

Reducerea concentrației serice de calciu poate fi provocată de chirurgia tiroidiană/paratiroidiană, de insuficiența renală cronică sau de utilizarea de lungă durată a drogurilor anticonvulsivante. Ea apare în hipoparatiroidismul primar idiopatic (când nivelul seric al parathormonului este scăzut) și în pseudohipoparatiroidism (în care nivelul seric al parathormonului este normal sau crescut dar nu există răspuns la hormonul paratiroid; dismorfismul și deformările scheletice sunt, de asemenea, prezente). Pseudopseudohipoparatiroidismul este un sindrom cu anomalii dismorfice și scheletice similare dar cu nivelurile serice de parathormon și calciu normale. Hipocalcemia provoacă iritabilitate neuromusculară, tetanie cu semnul Chvostek pozitiv și ușoară encefalopatie. Hipocalcemiile severe produc convulsii, tulburări comportamentale psihotice, stupor și comă. Poate să apară hipertensiune intracraniană cu edem papilar. De obicei, hipocalcemia este greșit diagnosticată ca retard mental, demență sau epilepsie. Modificările cutanate și cataracta sunt caracteristice. Calcificările din nucleii bazali sunt vizibile pe radiografia simplă de craniu sau pe CT. Rareori, calcificările nucleilor bazali pot fi asociate cu tulburări extrapiramidale.

### Magneziul

Bolile renale pot împiedica eliminarea normală de magneziu care este cardiotoxic. Hipomagneziemia datorată aportului insuficient sau pierderii excesive pe cale renală sau intestinală determină apariția unei hipocalcemii secundare.



## Tulburările echilibrului acidobazic

Acidozele sau alcalozele sistemice apar în multe boli care determină apariția comelor metabolice, dar din cele patru tulburări ale echilibrului acidobazic (acidoza și alcaloza respiratorii și acidoza și alcaloza metabolice) numai acidoza respiratorie acționează ca o cauză directă pentru stupor și comă. Hipoxia asociată cu acidoză respiratorie poate fi importantă în producerea unor anomalii neurologice. Acidoza metabolică, prin ea însăși, provoacă în mod obișnuit numai stări delirante, cel mult somnolență. Rațiunea pentru care chiar tulburări severe ale echilibrului acidobazic nu interferează cu buna funcționare a creierului este că acesta posedă mecanisme puternice de protecție ale propriului echilibru acidobazic, aici fiind incluse compensări respiratorii, modificări ale fluxului sanguin cerebral și neutralizări celulare active din țesutul nervos. Coma din acidoza metabolică datorată diabetului ketoic sau hiperosmolar, acidozei lactice, uremiei, intoxicației cu alcool sau ingestiei de etilenglicol, alcool metilic sau paraldehidă este în mod obișnuit datorată asocierii unor anomalii metabolice sau a efectelor directe ale unor toxine care apar în aceste condiții anormale. Acidoza respiratorie severă produce o reducere a vigilenței, proporțională cu gradul acidozei. Alcaloza respiratorie deși produce vasoconstricție arteriolară cerebrală și în paralel scăderea fluxului sanguin cerebral, influențează rar funcțiile cerebrale. Un pacient în comă cu alcaloză respiratorie datorată hiperventilației are și alte suferințe asociate, cum ar fi o infecție, o suferință hepatică, un infarct pulmonar sau o intoxicație medicamentoasă (de exemplu cu salicilați). Chiar alcalozele metabolice severe produc numai stări confuzionale dar nu stupor sau comă.

## Alcoolul

Alcoolul afectează sistemul nervos pe multe căi. Unele sunt rezultatul intoxicației acute sau cronice iar altele sunt consecința deficiențelor de vitamine asociate. Nu se vor discuta aici efectele acute ale consumului de alcool ca starea de beție alcoolică acută sau deliriumul tremens ci consecințele neurologice ale consumului cronic și excesiv de alcool.

## Sindromul Wernicke-Korsakoff

### Etiologie

Aportul neadecvat de tiamină, de orice cauză ar fi, poate duce la apariția unor focare de hiperemie marcată cu mici hemoragii multiple care afectează în mod particular trunchiul cerebral superior, hipotalamusul, talamusul adiacent ventriculului III și corpii mamalari. Din punct de vedere histologic, în aceste zone se observă o proliferare de vase capilare dilatate cu hemoragii perivascularare. Extensiunea acestor modificări patologice poate varia considerabil de la caz la caz și poate fi asociată cu alterări induse de alcool în cortexul cerebral, cerebel și nervii periferici.

Aceste modificări morfopatologice pot fi realizate experimental la animale printr-o dietă deficitară în tiamină. Deficiența tiaminică poate fi demonstrată la pacienții cu sindrom Wernicke-Korsakoff iar administrarea de tiamină poate determina retrocedarea multor simptome și semne ale acestui sindrom. Tiamina și pirofosfatul său sunt cofactori pentru cel puțin patru enzime: piruvat – decarboxilaza,  $\alpha$ -ketoglutarat dehidrogenaza, a sistemului de decarboxilare ketoacidă a lanțurilor ramificate și a

transketolazei. Deficitul de tiamină reduce conversia piruvatului la acetyl CoA, ceea ce determină creșterea nivelurilor plasmatice și tisulare de piruvat cu scăderea fluxului de parcurgere a ciclului Krebs și în consecință, cu reducerea producției de ATP și anularea unor surse energetice. În plus, apare și o scurtare a grupurilor acetyl necesare biosintezei.

Alcoolismul combinat cu o dietă neadecvată este astăzi cea mai frecventă cauză de apariție a sindromului Wernicke-Korsakoff. Malnutriția prizonierilor de război sau foametea pot fi, de asemenea, cauze responsabile. Vărsăturile cronice din timpul sarcinei sau datorate unor afecțiuni gastrointestinale, bolile maligne sistemice, hrănirea prelungită cu substanțe perfuzabile și anorexia nervoasă sunt cauze mai rare.

### Aspecte clinice

Debutul poate fi insidios sau subacut cu inatenție și apatie progresivă care duc la o stare confuzională tipică cu dezorientare în timp și spațiu, pierderea memoriei și modificări ale conștiinței. Apare oftalmoplegia cu diplopie. Cele mai obișnuite semne oculare sunt nistagmusul orizontal sau vertical, paralizii de nerv abducens sau tulburări ale mișcărilor conjugate ale globilor oculari. Pot să apară hemoragii retiniene. Cei mai mulți pacienți alcoolici au semne de neuropatie periferică iar mulți dintre ei sunt ataxici. Netratați, ei intră în stupor, comă, apoi mor. Poate apărea și o hipotermie.

În cazurile mai puțin acute sau în cele cu recuperare din faza acută confuzională pot apărea trăsăturile caracteristice ale psihozei Korsakoff numită și sindrom amnestic. Pacientul are un important deficit de memorie pentru evenimentele recente, astfel încât noile informații nu pot fi reținute pentru mai mult de câteva minute sau ore. Pacientul este vigیل dar dezorientat în timp și spațiu. În ciuda severității afectării memoriei recente cea stocată este bună. Golurile din memorie pentru faptele recente sunt umplute cu evenimente imaginare, confabulatorii. Mulți pacienți recuperați după un episod sever de sindrom Wernicke-Korsakoff rămân cu tulburări ale memoriei recente, astfel încât ei trebuie să-și noteze într-un jurnal personal evenimentele importante pentru a-și suplini deficitul de memorie.

### Diagnostic

Diagnosticul este esențialmente clinic. Lichidul cefalorahidian este în mod obișnuit normal, proteinorahia putând fi ușor crescută. CT este normală dar trebuie ținut cont de faptul că deseori alcoolicii cad și prin CT se pot decela hematoame subdurale posttraumatice. Reducerea activității transketolazei eritrocitare sau creșterea nivelului plasmatic de piruvat sunt modificări ameliorate rapid de reluarea unei alimentații normale.

### Tratament

Sindromul Wernicke-Korsakoff trebuie avut în vedere la orice subiect cu confuzie inexplicabilă, stupor sau comă, în prezența semnelor oculare, a unei neuropatii periferice sau a unor antecedente apropiate cu consum exagerat de alcool sau vărsături incoercibile. La toți acești pacienți trebuie administrată tiamină (250 mg zilnic) în asociere cu vitamina C și alte vitamine din grupul B injectabile până când administrarea orală de vitamine devine posibilă.

O problemă particulară este ridicată de cazurile de stupor sau comă de etiologie neprecizată aduse în serviciile de terapie



intensivă. La toate aceste cazuri se vor administra perfuzii de glucoză cu doze mari de tiamină. Riscul de a administra glucoza fără tiamină în cazurile de sindrom Wernicke-Korsakoff este mare, întrucât prin această atitudine bolnavul suferă de o agravare rapidă și poate muri. Cei cu deficit de tiamină nu pot profita de încărcarea cu glucoză. Medicul care asigură tratamentul de urgență al acestor cazuri trebuie să manevreze două seringi: una cu tiamină și una cu glucoză.

Tratamentul eficient determină recuperarea conștienței, ameliorează sau normalizează semnele oculare dar, din păcate, nu poate ameliora întotdeauna sindromul amestic Korsakoff. Tratamentul în sindromul Wernicke-Korsakoff este un tratament de urgență: cu cât este instituit mai precoce cu atât este mai eficient.

### **Neuropatia periferică determinată de alcool** (a se vedea și capitolul 17)

#### **Etiologie**

Ca și în sindromul Wernicke-Korsakoff, deficiența de tiamină se consideră a juca un rol important în apariția neuropatiei periferice la alcoolici. Anatomopatologic, aspectul leziunilor nervilor periferici este foarte asemănător cu cel observat în beri-beri. Neuropatia este predominant axonală de tipul "dying back" cu afectarea fibrelor somatice și uneori a celor vegetative. Totuși, deficitul de tiamină nu poate fi cauză unică a unei astfel de neuropatii. Și alte deficiențe vitaminice, precum și efectul toxic direct al alcoolului pot contribui la realizarea acestor leziuni nervoase.

#### **Aspecte clinice**

Neuropatia periferică etanolică interesează mai ales nervii senzitivi, producând parestezii distale la nivelul membrilor inferioare apoi și la cele superioare, parestezii însoțite de dureri caracteristice, uneori foarte intense. Compresia musculară la nivelul gambelor este dureroasă iar stimularea cutanată a plantelor produce senzații neplăcute. Într-un stadiu mai avansat apar scăderea de forță musculară și amiotrofiile distale (la nivelul picioarelor și mâinilor). Reflexele tendinoase sunt diminuate sau abolite. Neuropatia autonomă se manifestă prin reacții pupilare anormale și tahicardie; hipotensiunea posturală apare rar iar sfincterele nu sunt în mod obișnuit afectate.

#### **Tratament**

Trebuie interzis alcoolul și administrate doze mari de vitamine din grupul B timp de 10 zile parenteral apoi pe cale orală. Prognosticul depinde de precocitatea tratamentului. Dispariția simptomelor se produce în câteva săptămâni iar în cazurile mai severe în câteva luni; uneori recuperarea rămâne incompletă.

### **Degenerarea cerebeloasă alcoolică**

Unii alcoolici dezvoltă un sindrom ataxic relativ pur, cu instabilitate progresivă la mers și la mișcările membrilor inferioare fără sau cu slabă afectare a membrilor superioare. Vorbirea nu este afectată și nu se observă nistagmusul. Mulți pacienți au și semnele unei neuropatii periferice alcoolice.

Anatomopatologic, se observă o degenerare a cortexului cerebelos, mai ales a celulelor Purkinje, precum și a nucleilor olivari. Modificările cerebeloase afectează în mod caracteristic partea anterosuperioară a vermisului și emisferele. Această complicație a alcoolismului nu pare să fie datorată deficitului de tiamină. Interdicția alcoolului și tratamentul vitaminic duc la vindecări.

### **Demența alcoolică**

În trecut, au existat multe discuții dacă alcoolul poate sau nu să producă demență. Actualmente, a devenit clar că un mare număr de consumatori de alcool în cantități mari au tulburări cognitive. Ele pot varia de la modificări minore la demențe globale difuze severe. Aceste tulburări sunt asociate cu atrofii ale cortexului cerebral și creșteri în volum ale sistemului ventricular, observabile la examenul CT.

Demența se prezintă cu modificări ale personalității, lipsă de memorie, tulburări ale capacităților intelectuale și instabilitate emoțională. În mod obișnuit, sunt pacienții care își neglijează serviciul și familia. Derapajul gradat către o viață de mizerie este bine redat în literatură și ușor observabil pe străzi. Traumatismele craniocerebrale prin cădere și crizele convulsive pot să apară, contribuind la completarea aspectului demențial. Cazul tipic îl reprezintă un individ dement cu manifestări antisociale, cu vorbire dizartrică, cu tremor, mers ataxic, cu o neuropatie periferică care păstrează o sticlă cu băutură în buzunar sau printre obiectele care îi aparțin.

Demența din alcoolism nu este legată în mod unic de deficiența de tiamină. Părăsirea obiceiului de a bea, dacă acest lucru este posibil, și administrarea de vitamine pot duce la ameliorări. Se pot observa ameliorări și pe imaginile CT. Cu toate acestea, prognosticul este prost, mai ales din cauza lipsei de voință a bolnavului de a renunța la alcool.

### **Boala Marchiafava - Bignami**

Această boală rară a fost pentru prima dată descrisă la băutorii italieni de vin roșu neprelucrat (natural) dar ea poate apărea și la consumatorii de alte băuturi alcoolice. Se prezintă ca o boală demențială subacută, precoce asociată cu crize, rigiditate și paralizii, evoluând în câteva luni către comă și moarte. Anatomopatologic se observă procese întinse de demielinizare cu modificări axonale la nivelul corpului calos și în substanța albă centrală a emisferelor cerebrale ca și în chiasma optică și în pedunculii cerebeloși mijlocii.

### **Mielinoliza pontină centrală**

Este o altă boală rară care apară la alcoolici precum și într-un număr de alte boli, inclusiv boli hepatice sau renale severe și în tulburări metabolice. În mod obișnuit, boala este acompaniată de hiponatriemie și apare mai ales atunci când se tentează corectarea rapidă a nivelului seric de sodiu prin administrarea parentală de fluide și electroliți. Ea constă dintr-o cvadriplegie flască sau spastică cu instalare rapidă, cu implicarea musculaturii înervate de nervii cranieni bulbari, ceea ce produce dizartrie și disfagie. Conștiența și mișcările globilor oculari rămân normale. În cazurile grave, pacientul nu poate să vorbească și să înghită și nu poate face nici o mișcare cu excepția mobilizării globilor oculari, care este posibilă. Moartea este obișnuită în această situație, dar pot să se obțină uneori recuperări remarcabile.



## Miopatia alcoolicilor

Intoxicația acută cu alcool poate produce o miopatie toxică dramatică cu dureri severe și redori musculare, edeme, scădere de forță, asociate uneori cu mioglobinurie, tulburări renale și hiperkaliemie. S-a descris și o miopatie subacută nedureroasă, care cedează la abținerea de la alcool.

## Ambliopia prin alcool și tutun

O complicație rară a consumatorului excesiv de alcool la marii fumători constă în apariția bruscă sau subacută a unei scăderi bilaterale a acuității vizuale cu scotoame centroceale bilaterale. Boala a fost atribuită acțiunii cianidei din tutun care tulbură metabolismul vitaminei B<sub>12</sub>. Tulburări vizuale și atrofie optică pot să apară la pacienții cu anemie pernicioasă, mai ales dacă sunt fumători. O boală înrudită este ambliopia tropicală care apare în Africa, datorită consumului excesiv de rădăcini de manioc, ce conțin cianidă. Tratamentul constă în injecții cu hidroxico-balamina.

## Alte stări deficitare

Deficiențele de acid folic și de vitamină B<sub>12</sub> au fost discutate în subcapitolul 3.9.

## Bibliografie

### Bolile metabolice

- Arief, A.I. (1985). *Aluminium and pathogenesis of dialysis encephalopathy*. În: *American Journal of Kidney Diseases* 6, 317-21.
- Auer, R.N. (1986). *Progress review: hypoglycemic brain damage*. În: *Stroke* 17, 699-708.
- Biasoli, S. et al. (1986). *Uremic encephalopathy: an updating*. În: *Clinical Nephrology* 25, 57-63.
- Bulens, C. (1981). *Neurologic complication of hipertiroidism*. În: *Archives of Neurology* 38, 669-70.
- Butterworth, R.F. and Layrargues, G.P. (ed.) (1989). *Hepatic encephalopathy, pathopsihology and tratment*. Humana Press, Clifton, New Jersey.
- Cogan, M.G., Covey, C.M., Arief, A.I., Wiesniewski, A and Clark, O.H. (1978). *Central nervous system manifestation of hyperparathyroidism*. În: *American Journal of Medicine* 65, 563-630.

- Haussain, M. (1970). *Neurological and Psyciatric manifestations of idiopathic hypoparathyroidism: Reponse to treatment*. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 33, 153-6.
- Hetzel, D.J. (1985). *Fulminat hepatic failure*. În: *Anaesthesia and Intensive Care* 13, 277-82.
- Kruger, D.T. (1972). *The central nervous system in Cushing's syndrome*. În: *Mount Sinai Journal of Medicine* 39, 416-28.
- Lester, M.C. and Nelson, P.B. (1981). *Neurological aspects of vasopressin realese and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*. În: *Neurosurgery* 8, 735-40.
- Marks, V. and Rose, F.C. (1981). *Hypoglycemia*. Blackwell Scientific, Oxford.
- Plum, F. and Posnet, J.B. (1984). *Diagnosis of stupor and coma*, (3<sup>rd</sup> edn.) F.A. Davis, Philadelphia.
- Raskin, N.H. and Fishman, R.A. (1976). *Neurologic disorders in a renal failure*. În: *New Englan Journal of Medicine* 294, 143-8, 204-10.
- Sanders, V. (1962). *Neurologic manifestation of myxoedema*. În: *New England journal of Medicine* 266, 547-52, 559.
- Summerskill, W.H.J., Davidson, E.A., Sherlock, S. and Steiner, R.E. (1956). *The neuropsychiatric syndrome associated with hepatic cirrhosis and an extensive portal collateral circulation*. În: *Quarterly Journal of Medicine* 25, 245-66.
- Wilkinson, D.S. and Prockop, LD. (1976). *Hypoglycemia: effects on the nervous system*. În: *Handbook of clinical Neurology*, vol. 27, (ed. P.J. Vinken and G.W. Bruyn), pp.53-78. Elsevier North Holland, New York.

## Alcool

- Charness, M.E. , Simon, R.P. and Greenberg, D.A. (1989). *Ethanol and the nervous system*. În: *New England Journal of Medicine* 321, 442-54.
- Harper, C. (1983). *The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia - a neuropathological study of 131 cases*. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 46, 593-8.
- Harper, C., Giles, M. and Finlay-Jones, R. (1986). *Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy*. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 49, 341-5.
- Lishman, W.A. (1981). *Cerebral disorder in alcoholism: syndromes of impairment*. În: *Brain* 104, 1-20.
- Reuler, J.B., Girard, D.E. end Cooney, T.G. (1985). *Wernicke's encephalopathy*. În: *New England Journal of Surgery* 312, 1035-8.
- Ron, M.A. (1977). *Brain damage in chronic alcoholism: neuropathological, neuroradiological and psychological review*. În: *Psychological Medicine* 7, 103-12.
- Ron, M.A., Acker, W., Shaw, G.K. and Lishman, W.A (1982). *Computerized tomography of the brain in chronic alcoholism*. În: *Brain* 105, 497-514.
- Victor, M., Adams, R.D. and Collins, G.H. (1971). *Wernicke Korsakoff syndrome*. F.A. Davis, Philadelphia.



## 20. Tulburări neurologice datorate agenților fizici

C.D. MARSDEN

(Traducerea: Mihai Apostol, Virgil Apostol)

### Șocul caloric

Șocul caloric apare fie la tinerii care fac sport în condiții neobișnuit de calde, fie la oamenii mai în vârstă care fac tratamente anticolinergice (de exemplu pentru boala Parkinson) și se expun la temperaturi înalte. Orice factor care împiedică transpirația poate provoca șocul caloric. De obicei, acești pacienți devin agitați și au stări confuzionale înainte de a deveni stuporosi sau comatoși, uneori convulsii generalizate. Pielea pacienților este în mod obișnuit fierbinte și uscată; se constată că sunt tahicardici și că au hipotensiune. Moartea se poate produce datorită colapsului circulator, dacă pacientul nu este în mod rapid expus unei ambianțe răcoroase. Pacienții care supraviețuiesc șocului caloric pot rămâne cu complicații neurologice permanente care includ amnezie, dizartria, ataxia, demența și hemipareze. Uneori, polineuropatia poate complica hipertermia.

### Hipertermia malignă

Este o tulburare rară a metabolismului muscular caracterizată printr-o creștere bruscă și neașteptată a metabolismului general și a temperaturii pacienților expuși anesteziei. Febra înaltă, acidoza metabolică și respiratorie și rigiditatea musculară difuză apar la subiecții susceptibili în timpul anesteziei generale cu agenți ca halotanul sau administrare de succinilcolină. Hipertermia malignă este urmarea unei anomalii metabolice musculare care este moștenită genetic și transmisă după un model autosomal dominant. Unul din 20 000 de pacienți expuși la anestezie fac această tulburare.

### Hipotermia

Hipotermia accidentală este urmarea expunerii prelungite la frig, cu ocazia unor excursii la altitudine sau a imersiunii în ape reci. Ea poate să apară la bătrânii neglijanți (fără hrană și căldură) precum și în mixedem și hipotiroidism. Temperaturi scăzute ale corpului apar în come metabolice ca cea din hipoglicemie sau în come prin intoxicații exogene (barbiturice, fenotiazine, alcool). Pacientul în hipotermie este confuz, apoi stuporos și apoi comatos. Respirația este lentă și superficială, frisonul este în mod obișnuit absent, pulsul este rar iar tensiunea arterială poate deveni nemăsurabil de mică. Astfel de pacienți pot fi considerați morți la o examinare superficială. Temperatura corpului este, de obicei, mai mică de 32,2° C.

### Boala de decompresiune

Această suferință afectează scufundătorii în ape la adâncimi mari, muncitorii la tunele care lucrează în condițiile unei atmosfere presurizate și scufundătorii autonomi neantrenați pentru diferite profunzimi ale scufundării. Boala se datorează eliberării unor bule de azot în sângele circulant în timpul decompresiei prea rapide (la

revenirea spre suprafață), ceea ce provoacă embolii gazoase și microinfarcte în sistemul nervos. Procesul este asemănător decompresiei conținutului unei sticle de băutură carbogazoasă la scoaterea dopului acesteia când apare abundența de bule la suprafața conținutului. Cum azotul este solubil în grăsimi, el este eliberat în cantitate mai mare în țesutul nervos și decompresia este mai gravă pentru persoane cu țesut adipos bogat și mai ușoară la persoanele slabe. Simptomele neurologice includ hemiplegia, paraplegia, tulburări de vedere și vertije. Oricare suferință din cele de mai sus obligă la recompresie urgentă în camere speciale, urmată de decompresie lentă, controlată. Recupărarea este lentă, dar poate fi completă. Se poate întâmpla să persiste o suferință mielopatică.

### Agresiuni electrice

Electrocutarea poate fi imediat fatală prin stop cardiac. Șocurile electrice mai puțin severe provoacă arsuri și necroze tisulare locale. Tulburări ale sistemului nervos apar mai ales când curentul a fost aplicat pe craniu. Un șoc electric sever produce comă cu instalare imediată. Șocuri de intensitate mai mică produc dureri asociate cu hemiplegii, paraplegii sau tetraplegii flaște sau tulburări ale nervilor periferici. Astfel de complicații neurologice acute pot să dipară în aproximativ 12 ore, dar unele pot rămâne permanente, ca sechele. S-au observat și efecte întârziate ale șocurilor electrice, cum ar fi mielopatii, neuropatii sau boala neuronului motor.

### Agresiuni prin radiație

Deteriorări ale sistemului nervos pot fi produse prin proceduri radioterapice ținute asupra sa, folosite în leziuni tumorale cerebrale sau spinale sau pot fi produse incidental în timpul procedurilor radioterapice pentru tumori craniocervicale sau de sân. Mielopatia prin iradiere poate fi acută, apărând în cursul radioterapiei concentrată pe regiuni vertebrospinale sau poate fi tardivă. Cea acută este, de obicei, tranzitorie și cedează pe parcursul a câteva săptămâni. O parapareză sau o tetrapareză lent progresivă pot să apară la 1-4 ani după cure de iradiere aplicate pe regiuni vertebromedulare. Astfel, apar paralizii cu spasticitate, tulburări ale sensibilității și tulburări sfincteriene cu evoluție progresivă inexorabilă. Doza de radiație depășește aproape întotdeauna 40 Gy și, de obicei, variază între 60-80 Gy. Encefalopatia prin iradiere apare după iradiere cu doze similare ale extremității cefalice, ca în cazul tumorilor hipofizare. Necrozele prin iradiere pot produce edem, leziuni cu aparență tumorală sau degenerări multifocale în substanța albă. Efectul acestor modificări poate apărea la luni și ani după iradiere. Iradierea regiunii nervului optic sau a plexului brahial pot produce, destul de rar însă, atrofii optice sau, respectiv, neuropatii brahiale tardive. Necroza tardivă prin iradiere pare să fie rezultatul afectărilor vasculare cu modificări ischemice. Tratamentul este încă necunoscut.



## Bibliografie

- Burns, R.A., Jones, A.N. and Robertson, J.S. (1972). *Pathology of radiation myelopathy*. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 35, 888-98.
- Davis, J.C., Tager, R., Polkowitz, H.T. and Workman, R.D. (1971). *Neurological, decompression sickness*. In: *Aerospace Medicine* 42, 85-94.
- Jellinger, K. and Sturm, K.W. (1971). *Delayed radiation myelopathy in man*. In: *Journal of Neurological Science* 14, 389-93.
- Mehta, A.C. and Baker, R.N. (1970). *Persistent neurological deficits in heat stroke*. In: *Neurology*, Minneapolis 20, 336-40.
- Petty, P.G. and Parkin G. (1986). *Electrical injury to the central nervous system*. In: *Neurosurgery* 19, 282-4.
- Stefanini, M. (1975). *Heat stroke*. In: *Handbook of clinical neurology: injuries of the brain and skull*. Part 1, (ed. P.J. Vinken and G.W. Bruyn), Vol 23, pp. 669-82. Elsevier, New York.



## 21. Complicațiile neurologice ale bolilor sistemice

M.J.G. HARRISON

(Traducerea: Mihai Apostol, Virgil Apostol)

Multe boli multisistemice și neoplazice produc complicații neurologice importante. În unele, cauza este atribuită unor vasculite (cazul colagenozelor) în altele, infiltrațiilor granulomatoase (cazul sarcoidozei), iar în altele invaziei metastatice (cazul neoplaziilor). Deseori, mecanismul de apariție al complicațiilor neurologice este puțin înțeles, ca, de exemplu, în cazul așa-numitelor complicații non-metastatice ale cancerelor.

În multe cazuri diagnosticul depinde de corecta identificare a bolii sistemice, dar de multe ori implicațiile neurologice pot constitui motivul inițial al prezentării la medic sau pot chiar rămâne manifestări clinice unice. Cunoașterea acestor sindroame devine astfel importantă.

### Bolile reumatice autoimune (colagenozele)

Aceste boli pot afecta sistemul nervos central sau periferic prin intermediul unor microinfarcte datorate proceselor vasculitice care lezează vasele mici. O combinație de semne neurologice care implică atât sistemul nervos central cât și sistemul nervos periferic la același pacient și în același timp va ridica suspiciunea unei astfel de suferințe. În sistemul nervos central pentru vasculită este sugestivă combinația unor semne de suferință cerebrală difuză sau de encefalopatie cu unele semne de focar, iar în sistemul nervos periferic o neuropatie parțială sau mononevrite multiplex.

### Lupusul eritematos sistemic

Este probabil cea mai comună boală de collagen autoimună, afectând cel mai adesea sexul feminin în perioadă de fertilitate. Este în mod special frecventă la femeile de culoare din America de Nord și Centrală. Între 1/3 și 1/2 dintre pacienți au probleme neurologice, cele mai multe datorate unei vasculite a sistemului nervos central care afectează vasele mici cu diametrul de aproximativ 100μm. Aceste vase sunt sediul unor necroze fibrinoide și a unor îngroșări proliferative ale pereților lor. Totuși, post-mortem, se pot observa microinfarcte fără vasculită asociată. Rolul depozitelor de complexe antigen-anticorpi (în plexurile coroide, de exemplu) este incert.

Osler a descris atacuri recurente de hemiplegie la un medic tânăr care ulterior a făcut nefrită și astfel de episoade asemănătoare ictusurilor ischemice în emisferele cerebrale sau în trunchiul cerebral nu sunt rare. Mai frecvente sunt modificările mentale care probabil că afectează 50% dintre pacienți. Acestea pot fi de tip depresie, manie, psihoză schizoidă cu halucinații, paranoia și chiar cu catatonie. Starea mentală nu se poate deosebi de psihoza cortizonică dacă pacientul este sub un asemenea tratament în scopul tratării bolii de bază. Testele psihometrice arată existența unor tulburări cognitive la 2/3 dintre pacienți.

Modificările focale EEG, leziunile în substanță albă decelate la RMN și anomaliile LCR sunt argumente importante în favoarea lupusului cu afectarea sistemului nervos central.

În cele din urmă, crizele comițiale apar la peste 1/3 din cazuri și sunt datorate probabil microinfarctelor. Ele pot răspunde

la medicație cortizonică. O posibilitate de confuzie apare atunci când un pacient epileptic face un sindrom de lupus eritematos indus de medicația anticonvulsivantă.

Coreea a fost, de asemenea, semnalată și ea nu se poate distinge de cea datorată febrei reumatice sau de cea asociată cu folosirea contraceptivelor orale. Ea este asociată cu anticorpi antifosfolipidici (a se vedea mai jos).

Microinfarctele medulare pot rareori produce în mod brusc paraplegii cu nivel de sensibilitate și implicare sfincteriană. Glicorahia poate fi scăzută. În mod obișnuit, recuperarea este modestă. Tendința de microinfarctare la nivelul trunchiului cerebral, a măduvei spinării și a nervului optic poate produce un aspect clinic asemănător sclerozei multiple iar LCR poate conține IgG oligoclonal. Trăsăturile sistemice ale bolii cu artrite, leziuni cutanate, alopecie, afectări pleurale, fenomen Raynaud și nefrite contribuie la diagnosticul diferențial cu scleroza multiplă.

Implicarea mai rară a sistemului nervos periferic poate apărea ca o neuropatie cu expresie clinică variabilă (fig. 21.1). Microinfarctarea nervilor periferici poate produce o mononevrită multiplex sau o neuropatie difuză. Mai rar, un debut acut poate aminti de un sindrom neuropatic Guillain-Barre. Polimiozita trebuie diferențiată de o miopatie cortizonică prin EMG, măsurarea enzimelor serice (creatinkinaza) și/sau biopsie musculară. A fost descrisă o asociere cu miastenia gravis peste limitele unor coincidențe întâmplătoare.

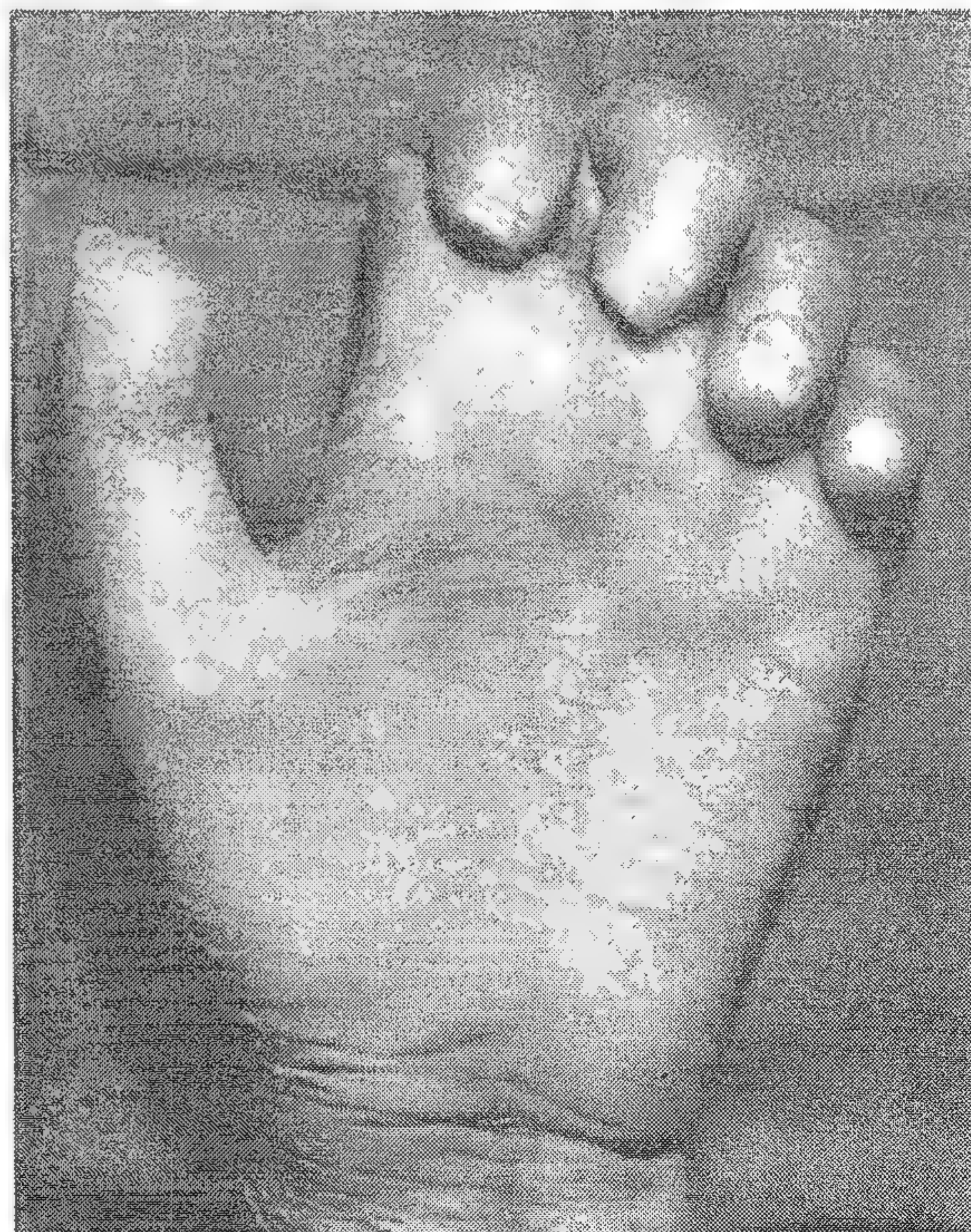


Fig. 21.1. Mână cu deformare în gheară datorată combinației leziunilor de nerv median și ulnar într-un caz de vasculită, probabil manifestare a unui lupus eritematos sistemic.



## Diagnostic

În mod obișnuit, EEG arată anomalii nespecifice iar examenul LCR arată o albuminorahie și o celularitate crescute, deși nu există semne clinice de meningism. Nivelul comple-mentului în LCR poate fi scăzut, dar speranța că această modificare ar putea fi un marker confident al bolii nu este împlinită. CT cerebrală poate ilustra infarcte, hemoragii sau, mai frecvent, atrofii cerebrale. Metabolismul oxidativ cerebral măsurat prin tomografia cu pozitroni (PET) arată tulburări parcellare în masa cerebrală; aceste modificări necesită confirmări în continuare.

RMN poate arăta mici leziuni pe imaginile ponderate în T<sub>2</sub>. Ele sunt situate predominant în substanța albă și sunt similare cu leziunile din scleroza multiplă. Deseori, aceste leziuni sunt subcorticale și nu periventriculare și lipsește orientarea radiașă frecvent observată în scleroza multiplă.

În mod esențial, diagnosticul rămâne să fie stabilit pe plan clinic având în vedere implicările multisistemice și sprijinit de prezență anticorpilor anti-ADN și cardiolipinici. Afectarea concomitentă a sistemului nervos central și periferic constituie un motiv de a suspecta această boală. Afectarea sistemului nervos central, de obicei evidentă în primul an de boală, are un prognostic inițial bun. Pentru aceste afectări sunt recomandate tratamente conservatoare, dacă ele nu sunt însoțite de complicații severe. Aceste tratamente includ corticoizii, de obicei combinați cu agenți citotoxici; se poate încerca plasmafereza.

## Complicațiile lupusului eritematos sistemic

Acestea pot avea răsunet asupra sistemului nervos central. Insuficiența renală poate determina apariția durerii de cap, a confuziei, somnolenței, tremorului, miocloniilor și crizelor convulsive. Hipertensiunea poate fi responsabilă de semne neurologice focale, dureri de cap, crize sau, în cazul encefalopatiei hipertensive, poate apărea coma. Tendința la infecții include posibilitatea apariției meningitei iar emboliile pot fi provocate de o endocardită Libman-Sacks. Două complicații hematologice provoacă sechele neurologice importante.

### Anticorpii antifosfolipidici

Acești anticorpi nu sunt rari la pacienții cu lupus. Pot fi găsiți, de asemenea, la pacienți cu livedo reticularis, avorturi frecvente și episoade trombotice care nu au și alte trăsături ale lupusului. Sindromul antifosfolipidic determină apariția unor fenomene trombotice datorită prezenței așa-numitului anticoagulant lupic. Această proteină cu o denumire nepotrivită afectează complexul protrombinic și sinteza de prostaciclina, determinând apariția de tromboze venoase profunde, embolii pulmonare și infarcte cerebrale. Suferința trebuie bănuită la pacienți tineri cu ictusuri cerebrale ischemice și, mai ales, la cei cu antecedente trombotice sau avorturi repetate. Se recomandă un tratament antitrombotic permanent. De obicei se prescrie warfarină, cu excepția perioadelor de sarcină când sunt preferate heparina sau aspirina și prednisonul.

### Purpura trombotică trombocitopenică

Această rară complicație a lupusului eritematos sistemic este probabil datorată formării de complexe imune. Ea determină o purpură trombocitopenică cu anemie hemolitică, anomalii neurologice, febră și semne evidente de suferință renală. 90% din

cazuri au simptome și semne neurologice de obicei fugace. În faza terminală apar crize convulsive frecvente, febră și comă iar la autopsie apar numeroase ocluzii ale vaselor mici cerebrale. Evoluția bolii este în general agresivă dar unii pacienți pot fi ținuți în viață prin tratament imunosupresor, antiagregant plachetar și prin plasmafereză.

## Poliarterită nodoasă

Această boală rară dar gravă se caracterizează prin necroza fibrinoidă a mediei cu implicare, prin extensiune, a adventiceii și intimei arterelor de mărime medie și mică. Acest răspuns inflamator vizibil în cele trei structuri ale peretelui arterial poate fi secundar. Necroza peretelui arterial determină apariția unor arii de rezistență scăzută care sunt determinante pentru apariția anevrismelor (de unde epitetul "nodoasă"). Vasculita determină apariția de tromboze, infarcte și hemoragii. Majoritatea pacienților sunt bărbați și au febră, stare generală alterată, artrite, dureri abdominale, boli renale, hipertensiune și implicări pulmonare, manifestări care apar în combinații variabile.

Complicațiile neurologice sunt obișnuite. 50% dintre pacienți au o neuropatie periferică și la autopsie, în 75% din cazuri, apar semne de implicare a vaselor nervilor. O mononevrită multiplex care, deseori, afectează nervul peroneal și care se manifestă clinic cu aspectul de "picior căzut" poate fi primul semn al bolii. Suferințele izolate ale nervilor pot deveni manifeste în câteva ore și au caracter fugace cu remisii și recidive. Neuropatia este mai mult motorie decât senzitivă, afectând mai frecvent membrele inferioare decât pe cele superioare. Mai puțin obișnuită este o polineuropatie mixtă, difuză și simetrică, acompaniată frecvent de anorexie și pierdere în greutate. Prin examenul vitezei de conducere pe nerv și prin biopsie se poate detecta o neuropatie infraclinică. Mai rar pot apărea tulburări de sensibilitate cutanată circumscrise, care au drept cauză afectarea unor ramuri ale nervilor cutanați.

Durerile musculare sunt acuzate de mulți pacienți și ele se datorează fie unui sindrom asemănător polimialgiei reumatice, fie polimiozitei; creatinkinaza este crescută iar la biopsia de mușchi se observă arterite și microinfarcte. Multe din biopsiile musculare rămân însă negative datorită caracterului parcellar al modificărilor.

Manifestările din partea sistemului nervos central sunt proteiforme și fluctuante în timp. Astfel pot să apară psihoze organice, dementă, crize convulsive, leziuni focale determinate de ocluzii vasculare, hemoragii subarahnoidiene sau cerebrale. Poate să apară o suferință meningeală cu sau fără paralizii de nervi cranieni dar cu o celularitate ridicată în LCR. Măduva spinării este mai rar afectată prin trombozarea arterelor spinale.

Diagnosticul de poliarterită nodoasă poate fi sugerat de febră, scădere ponderală, purpură, artrite, proteinurie, prezența de hematii în urină, dureri abdominale prin ischemie intestinală și de insuficiența renală. Viteza de sedimentare a hematiilor este crescută și, de obicei, se găsește leucocitoză la numărarea elementelor figurate din sânge. Biopsia confirmă diagnosticul și poate fi obținută din mușchi, nervi sau rinichi. Polimiozita și mononevrita multiplex pot răspunde la tratamentul cu steroizi, dar rezultatul nu poate fi prevăzut. Implicarea sistemului nervos central nu este prea frecventă dar are un prognostic prost.

## Sclerodermia

Această colagenoză afectează mai ales sexul feminin. Este o boală rară; în Marea Britanie apar circa 2,7 cazuri noi pe an la



1 milion de locuitori. Este o boală cu expresie clinică mai severă la negri. Se manifestă ca o scleroză întinsă și progresivă care afectează pielea, plămânii, rinichii, tubul digestiv superior și miocardul. Boala Raynaud și înțepeniri dureroase ale mâinilor sunt trăsăturile de debut ale bolii împreună cu oboseala și durerea de cap. Peste 5% din cazuri au tulburări de motilitate esofagiană și mulți au pe radiografia pulmonară umbre reticulare. Hipertensiunea pulmonară progresivă și insuficiența de cord drept apar mai târziu, în cursul bolii. Afectarea renală este obișnuită aducând cu ea un prognostic prost. Totuși, evoluția progresivă nu este o regulă și la unii pacienți această boală poate chiar regresa.

S-a estimat că 10–15% dintre pacienții cu sclerodermie au și o formă de miozită care se manifestă prin scăderea forței proximale la nivelul membrelor. Scăderea de forță musculară și amiotrofiile musculaturii cefei pot fi foarte evidente. Nivelul seric de creatinkinază este ridicat iar examinările EMG arată anomalii de unitate motorie împreună cu activitate de inserție și potențiale de fibrilație. În aceste cazuri se recomandă tratamentul cu corticosteroizi. La alți pacienți nivelul seric de creatinkinază este normal sau aproape normal iar examenul EMG este sugestiv pentru o miopatie și mai puțin pentru o miozită, caz în care terapia corticosteroidiană este puțin probabil să fie de vreun folos.

Pot să apară leziuni ale nervilor cranieni cu pierderea sensibilității cutanate pe teritoriul nervului trigemen și senzația de durere la acest nivel. Această tulburare poate să se instaleze insidios și să fie acompaniată de afectarea nervului facial care mimează o paralizie de tip Bell. Neuropatia trigeminală poate preceda orice alt semn al bolii. Aceste leziuni de nervi cranieni pot fi datorate sclerozelor perineurale sau microangiopatiilor. O neuropatie periferică asemănătoare cu cea văzută în artrita reumatoidă și un ictus ischemic datorat îngustării progresive a arterei carotide la nivel cervical sunt complicații rare. S-au mai descris demența și un aspect pseudotabetic datorat degenerărilor cordoanelor medulare posterioare.

## Artrita reumatoidă

Aprecierea complicațiilor neurologice este dificil de făcut datorită deformărilor și durerilor articulare. Scăderea de forță și atrofiile mușchilor pot fi datorate lipsei de folosire a segmentelor afectate ca și neuropatiei iar pentru a face diferențierea între aceste cauze trebuie să se recurgă la examinării EMG.

La unul din trei pacienți apare scăderea de forță musculară. În unele cazuri, aceasta se datorează miopatiei cortizonice cu atrofie de fibre de tip II, dar același aspect histologic este găsit și la pacienții care nu au primit steroizi ("miopatia reumatică"). Mai rar, biopsia musculară arată o miozită inflamatorie. Modificările histologice minime sunt mai frecvente, dar patogenia lor nu este pe deplin înțeleasă.

La unii pacienți, mai ales la cei cu stigmat cutanate de vasculită, apare o neuropatie periferică care este predominant motorie și mai net exprimată la nivelul membrelor inferioare dar care, ocazional, pe lângă scăderea de forță musculară și amiotrofii poate produce tulburări de sensibilitate la toate modalitățile acesteia. Pacienții au de obicei artrite vechi, noduli cutanați, semne cutanate de leziuni vasculitice, scădere ponderală și febră, precum și un titru înalt de factor reumatoid. Mult mai mulți pacienți au semne de neuropatii compresive (de încarcerare), de exemplu suferință de nerv median din cauza unui tunel carpian compromis de modificările reumatoide sau de nerv ulnar încarcerat la nivelul cotului. Atrofiile mușchilor mici ai mâinii pot fi datorate astfel nefolosirii datorate unor modificări articulare distructive, neuropatiei de nerv ulnar și median sau neuropatiei periferice, distincția fiind făcută prin examen EMG și testarea vitezelor de conducere pe nervii

interesați. Pallis și Scott au atras atenția asupra unei neuropatii digitale neobișnuite la bolnavi cu artrită reumatoidă. Testările sensibilității pot releva hipoestezie algică restrânsă numai la fața mediană sau laterală a unui deget.

Prognosticul pentru implicațiile nervilor periferici este bun, mai ales în leziuni solitare de nerv deși uneori este necesară o decompresie chirurgicală. Se pot obține oarecare recuperări în cazul neuropatiei predominant senzoriale dar nu și în cazul neuropatiei mixte severe sau a mononevritei multiplex, care par să fie rezultatul unor procese vasculitice agresive. Acești pacienți sucombează în mod obișnuit prin septicemii sau prin efectele leziunilor arteriale coronare sau mezenterice.

Seriografiile radiologice ale coloanei cervicale arată că pacienții seropozitivi pentru factorul reumatoid IgM și mai ales femeile sub tratament cortizonic tind să dezvolte subluxație atlanto-axială sau subaxială (fig. 21.2). Aceste modificări și mișcările de verticalitate ale odontoidei sunt rezultatul deteriorărilor ligamentare și ale decalcefiilor osoase (de exemplu ale osului occipital). Aceste modificări de coloană cervicală au implicații neurologice: reflexele tendinoase sunt vii la membrele superioare iar în stadii tardive poate să apară o mielopatie periculoasă. În aceste împrejurări, pacientul poate avea o paraplegie sau atrofii ale mușchilor mâinii cu pierderea sensibilității dureroase la acest nivel. Durerile radiculare occipitale (C<sub>2</sub>) apar des. Dacă odontoida este deplasată în sus, pot să apară nistagmusul și dizartria care să se adauge semnelor neurologice de compresie cervicală înaltă. Imobilizarea externă sau internă este esențială dar este dificilă și deseori riscantă.

Foarte rar, sistemul nervos central este afectat de vasculite care pot provoca crize convulsive, modificări cognitive sau semne focale. Aceleași manifestări pot fi provocate de noduli reumatoizi.



Fig. 21.2. Vedere radiografică laterală a coloanei cervicale la un pacient cu un istoric lung de artrită reumatoidă care ilustrează o dislocare atlanto-axială cu separare largă între arcul atlasului și odontoidă (prin bunăvoința Dr. M. Chapman).



## Sindromul Sjögren

Este un sindrom caracterizat prin infiltrate limfocitare ale glandelor lacrimale și salivare la un pacient cu o boală de țesut conjunctiv, de obicei, artrită reumatoidă sau lupus eritematos sistemic. În unele cazuri nu se decelează boala de bază, colagenoza. Cheratoconjunctivita sicca poate să fie acompaniată de xeroștoma ("gura uscată") și de mărirea în volum a glandelor salivare. 90% din pacienți sunt femei. O arterită asociată poate determina apariția unei neuropatii trigeminale izolate, cum se poate observa și în scleroza sistemică progresivă, iar 10% dintre pacienți suferă de o polineuropatie senzitivă distală ușoară. Tulburările psihice sunt cele mai obișnuite manifestări ale determinărilor în sistemul nervos central.

În unele zone s-a remarcat o formă mai floridă a determinărilor cerebrale care mimează din punct de vedere clinic scleroza multiplă, dar astfel de cazuri nu au fost observate în Marea Britanie.

## Sarcoidoza

Această boală sistemică este definită anatomo-patologic prin apariția unor formațiuni granulomatoase în multe organe. O meningoencefalită granulomatoasă stă la baza multor manifestări neurologice, dar formațiuni granulomatoase confluențe pot produce leziuni expansive în sistemul nervos central.

Leziunile nervilor cranieni și neuropatiile pot apărea precoce în această boală. Nervii II și VII sunt cei mai frecvent afectați, astfel încât sarcoidoza trebuie suspectată ori de câte ori se observă o paralizie facială de tip periferic (Bell) bilaterală, asociată cu nevrită optică. Mai pot fi observate disfagia, surditatea și paralizia corzilor vocale. Aceste suferințe de nervi cranieni pot fi tranzitorii. Diagnosticul este sugerat de coexistența modificărilor intratoracice și a unor boli oculare cum ar fi uveita sau creșterea în volum a glandelor lacrimale. Din cauza granulomatozei apărută în meninge, pot fi văzute, de asemenea, leziuni radiculare spinale sau craniene. LCR este în mod obișnuit anormal, cu pleiocitoză limfocitară, albuminorahie crescută și, la aproximativ 1/3 din cazuri, cu glicorahie scăzută. În LCR pot fi decelate IgG oligoclonale, fapt care ridică suspiciunea de scleroză multiplă.

Târziu, în evoluția bolii, poate fi implicat și sistemul nervos central mai ales prin aria hipotalamo-hipofizară, ceea ce poate provoca diabet insipid, amenoree sau somnolență. Înaintea efectuării biopsiei, formațiunea tumorală nu poate fi deosebită de un gliom. Determinările din sistemul nervos central sunt de obicei cronice. Când ele apar fără boala sistemică, diagnosticul depinde de datele furnizate de CT sau RMN (fig. 21.3), de modificările lichidiene și de testul Kveim care este pozitiv în 75% din cazuri. Biopsia hepatică, din ganglionii limfatici sau din mușchi poate avea, de asemenea, valoare diagnostică chiar la bolnavii fără simptome sau semne hepatice, ganglionare sau musculare. Ocazional, pacienții pot dezvolta o miopatie, caz în care biopsia musculară decelează granulomatoza.

Este bine de încercat tratamentul cortizonic fără să se poată preciza eficiența sa. S-a sugerat că prognosticul pentru leziunile nervoase periferice este mai bun decât pentru cele centrale.

Sarcoidoza sistemică poate determina apariția unor simptome neurologice prin hipercalcemia care o însoțește. Astfel pot să apară confuzia, iritabilitatea sau scăderile de forță musculară proximală care trebuie diferențiate de efectele sarcoidozei *per se*.

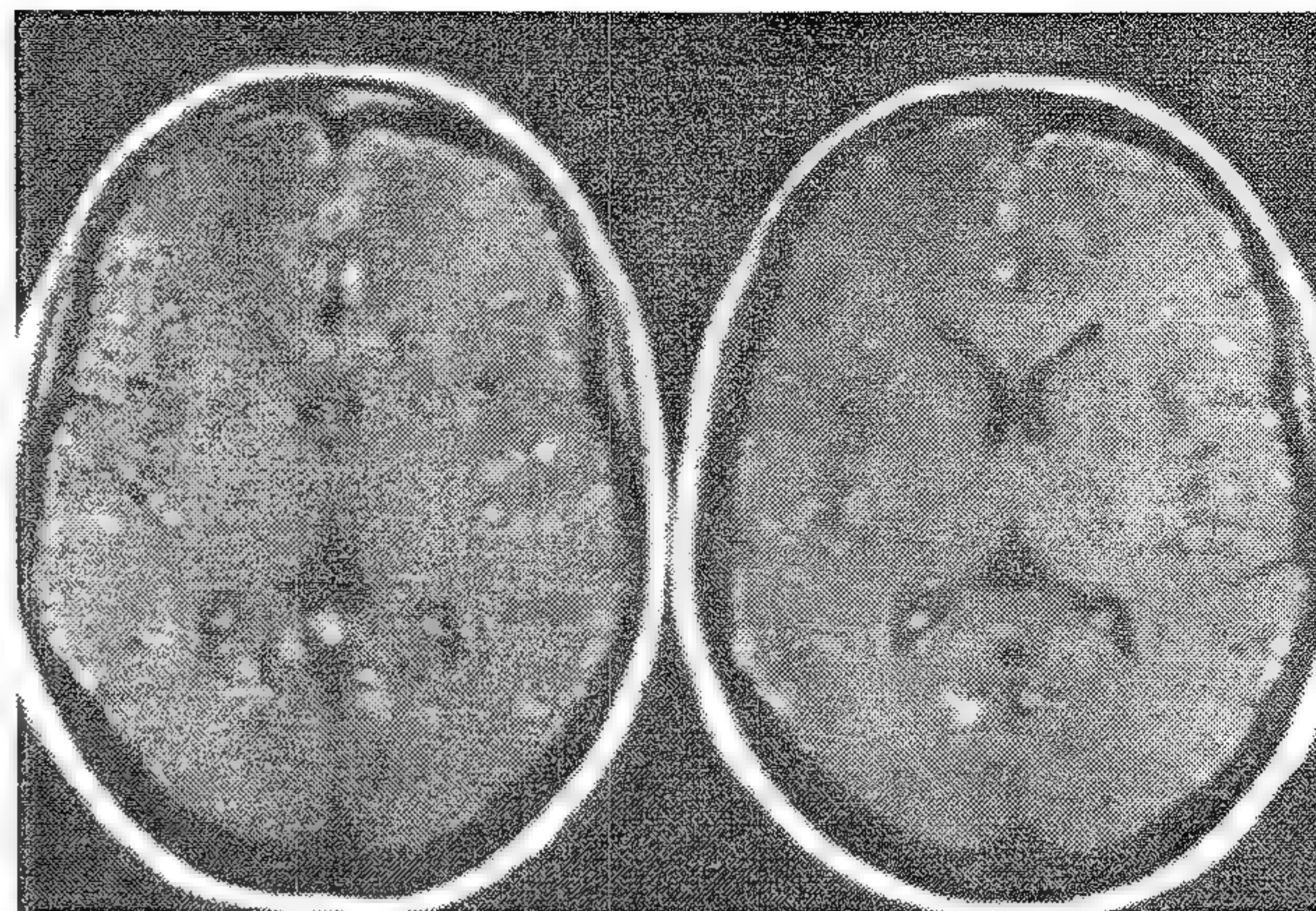


Fig. 21.3. Imagine RMN care arată focare mici, vizibile în ponderarea T<sub>1</sub>, după injectare de gadolinium - DTPA la un bolnav cu sarcoidoză cerebrală simptomatică.

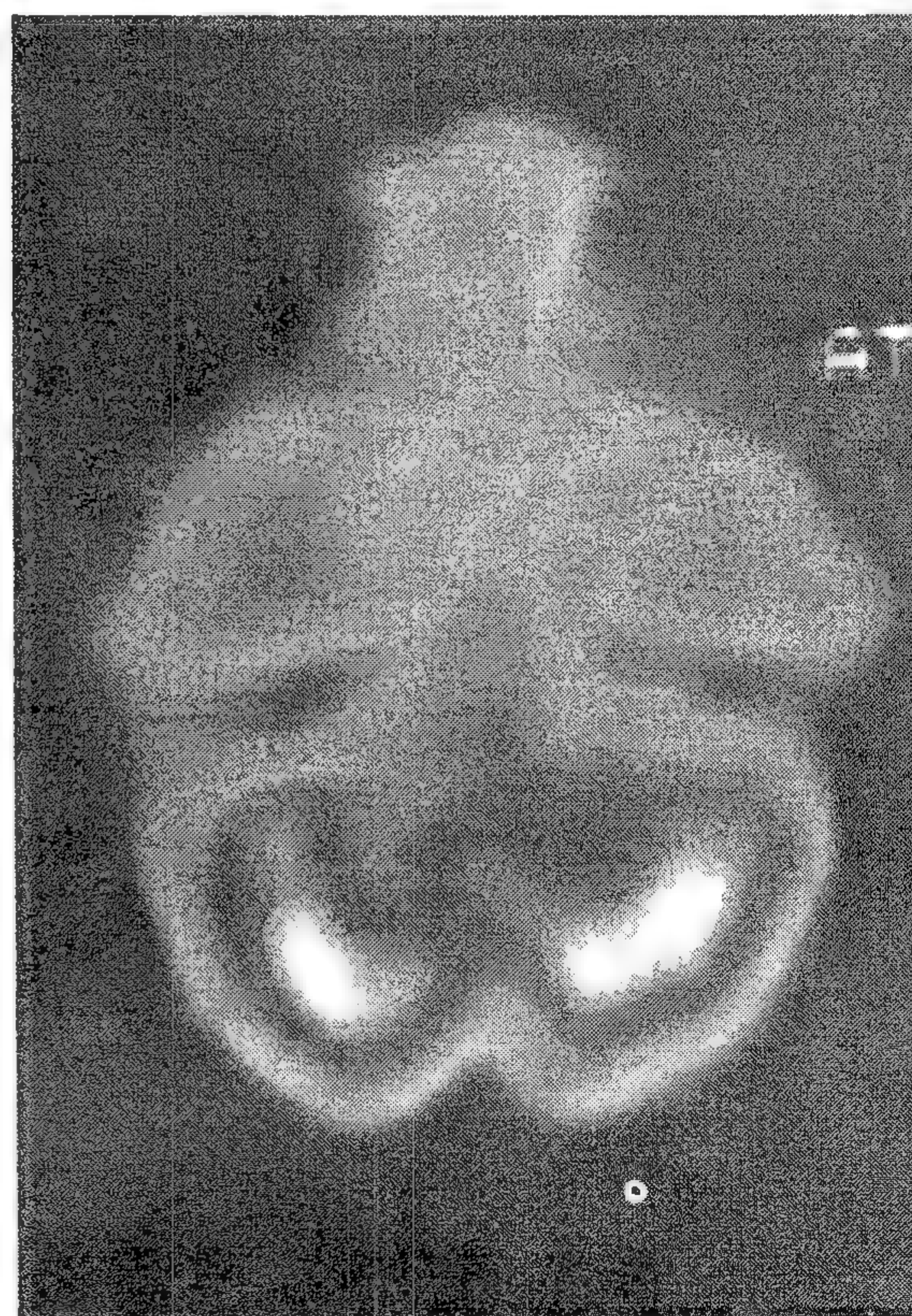


Fig. 21.4. Imagine SPECT (single photon emission tomography) după injectarea cu <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> - hexametilpropilenoxim, la un pacient cu boală Behçet care arată o asimetrie marcată de flux sanguin cerebral regional în fosa posterioară datorată unei leziuni recente de trunchi cerebral localizată în stânga.

## Sindromul Behçet

Behçet, un dermatolog turc, a descris un sindrom cu o triadă simptomatică recurențială, constând în ulceratii orale, genitale și uveită. Artritele și modificările cutanate ca eritemul nodos sunt, de asemenea, semne frecvente iar determinările în sistemul nervos



apar la 10–15 % dintre pacienți. Cum complicațiile neurologice au tendință la recurență, cu perioade de remisie, diagnosticul diferențial cu scleroza multiplă devine deseori necesar. Sindromul Behçet produce hemiplegii sau paralizii pseudobulbare mai frecvent decât scleroza multiplă, este asociat cu o viteză de sedimentare a hematiilor crescută iar în LCR există o ușoară pleiocitoză limfocitară. O dată cu fiecare recurență neurologică, apar simptome sistemice ca ulcerații bucale și genitale, dureri articulare, uveită și tromboze vasculare. Episoadele cu recurențe în trunchiul cerebral pot fi confundate cu atacurile vasculare cerebrale recurente. Modificările anatomo-patologice responsabile de suferințele focale neurologice includ necroze și demielinizări urmate de cicatrizări. Unele vase sunt, de asemenea, sediul unui infiltrat inflamator. Alte aspecte clinice ale bolii ca, de exemplu, cefaleea cu edem papilar, reflectă prezența unei meningoencefalite sau a unei tromboflebite cerebrale. Examenul LCR arată deseori o pleiocitoză. Neexistând teste specifice, diagnosticul se bazează pe câteva date cardinale între care se notează un istoric îndelungat cu afte bucale, genitale și uveită; complicațiile neurologice fiind tardive, nu se includ în datele cardinale. Pacienții trebuie întrebați în mod direct despre afte și ulcerații oro-genitale, pentru că ei sunt de obicei acomodați cu existența lor și pot scăpa relatărilor anamnestice spontane. CT, RMN și SPECT (fig. 21.4) pot arăta leziuni nespecifice sau aspecte de tumoră. O dată stabilit diagnosticul de sindrom Behçet, trebuie încercată corticoterapia. Puțini pacienți mor din cauza determinărilor neurologice.

## Granulomatoza Wegener

Este o formă rară de vasculită necrozantă a tractului respirator superior și inferior cu formare de granuloame, de obicei, acompaniată de glomerulonefrită. Ulcerațiile mucoasei nazale sunt frecvente și deseori pacienții vin la medic pentru sinuzite hemoragice sau infiltrate pulmonare. Radiografia pulmonară arată infiltrate difuze sau opacități nodulare deseori asemănătoare metastazelor pulmonare. Diagnosticul se bazează pe biopsia mucoasei nazale, pulmonare sau renale. Într-un sfert din cazuri coexistă afectarea sistemului nervos. Vasculita determină tulburări ale sistemului nervos central sau ale nervilor periferici când este realizat aspectul clinic de mononevrită multiplex. Mai puțin comună este afectarea orbilor prin nazofaringe care determină suferințe din partea nervilor cranieni din zonă. Tratamentul modern se face prin combinarea steroizilor cu agenți citotoxici, de obicei ciclofosamidă.

## Bolile maligne

La 1 din 5 pacienți cu cancer generalizat apar semne de suferință din partea sistemului nervos central. Metastazele se dezvoltă deseori în creier sau în spațiile epidurale și la moarte, 10–20% din victimele cancerului fiind găsite cu metastaze cerebrale (fig. 21.5). Alți pacienți cu semne sau acuze neurologice suferă din cauza efectelor adverse ale medicației antineoplazice, fie că este vorba de radioterapie, fie de chimioterapie. La un al treilea grup, aspectele neurologice nu sunt legate de răspândirea țesutului malign. La acest grup, mecanismul de producere a complicațiilor neurologice este puțin înțeles, deși unele dintre acestea se produc la pacienți imunodeficientari la care apar infecții oportuniste. La alți pacienți apar complicații neurologice non-

metastatice sau “la distanță” ale cancerului. Aceste manifestări sunt produse atât de limfoame cât și de cancere, dar există importante diferențe între cele două situații.

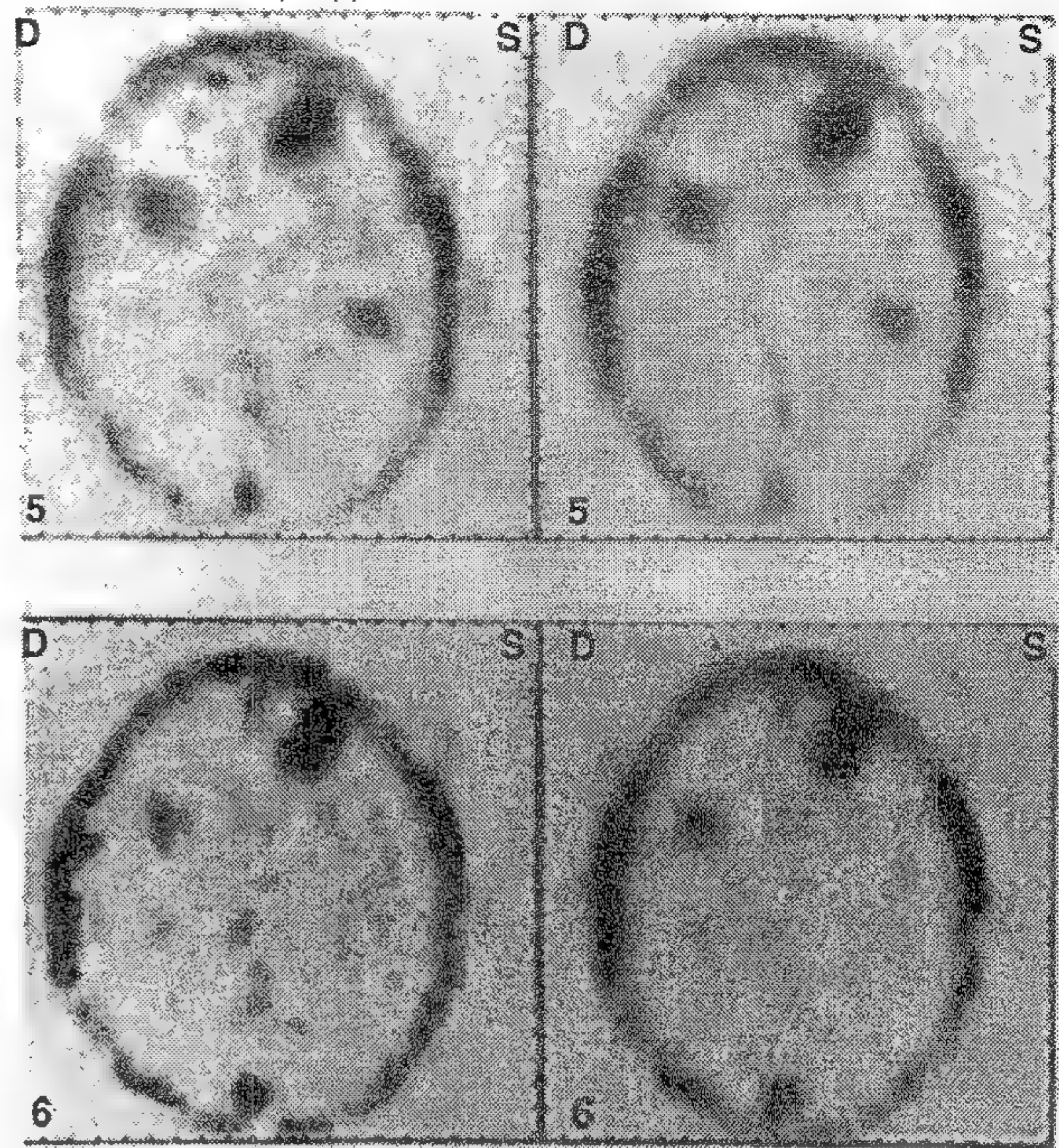


Fig. 21.5. Scintigrafie cerebrală după injectarea de  $^{99}\text{Tc}^m$  glucoheptonat care arată metastaze multiple de la un carcinom de sân (prin bunăvoința Dr. P. Ell).

## Limfomul

Limfoamele generalizate determină rar depozite intracerebrale, dar compresiile medulare datorate unor formațiuni epidurale apar în până la 5% din cazuri. Durerea locală vertebrală este obișnuită și deseori acompaniată de dureri radiculare. Cei mai mulți pacienți au depozite limfomatoase situate între regiunea cervicală medie și toracală medie. Primele semne neurologice pot fi abolirea reflexelor abdominale și extensia plantară bilaterală, iar diagnosticul trebuie stabilit în stadii precoce prin RMN sau prin mielografie în vederea instituirii rapide a tratamentului cu cortizon și radioterapie. Mai târziu apar tulburările de sensibilitate, scăderea forței musculare și tulburări sfinteriene, uneori cu instalare acută manifestată prin șoc spinal (hipotonie musculară, areflexie). O dată paralizia instalată sunt puține șanse de recuperare.

Deși masele limfomatoase cerebrale sunt rare, depozitele din nazofaringe și din orbite nu sunt neobișnuite, mai ales în limfoamele non-Hodgkiniene (fig. 21.6). Pacienții se prezintă la medic pentru o exoftalmie sau pentru pareze de nervi din zonele învecinate.

O masă tumorală locală trebuie să fie decelată clinic și radiologic pentru a diferenția o leziune extracraniană de o meningită limfomatoasă care poate și ea să determine paralizii de nervi cranieni. În cazul din urmă, durerea de cap și vărsăturile sunt pregnante iar citologia din LCR are valoare diagnostică. Dacă nu sunt văzute celule cu valoare diagnostică, mielografia sau RMN arată uneori prezența nodulilor. Astfel de pacienți necesită radioterapie și chimioterapie intratecală. Examenul CT trebuie să preceadă puncția lombară.



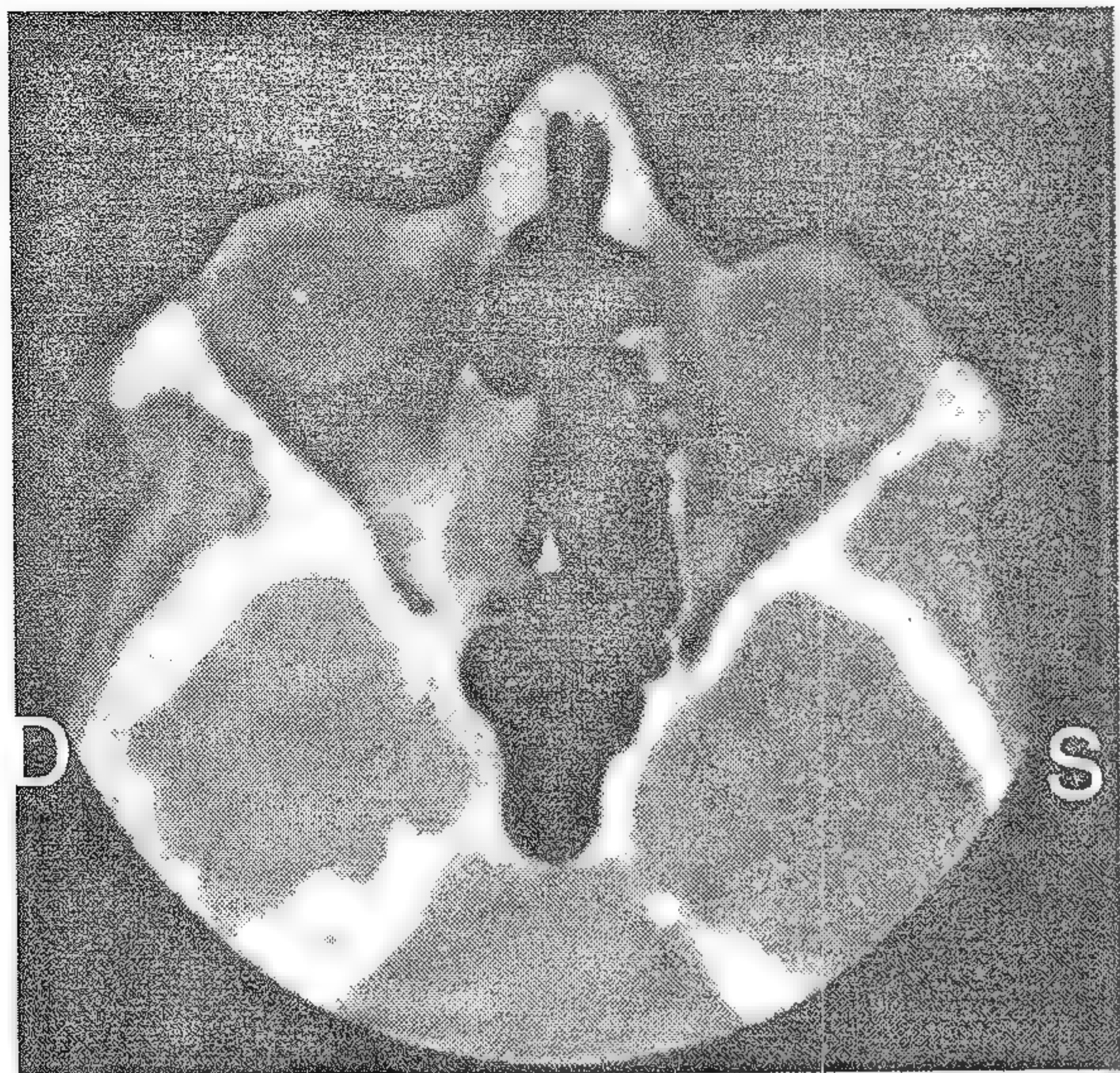


Fig. 21.6. Imagine CT pe care se vede o masă de țesut în partea stângă a nazofaringelui care obliterează trecerea aerului. Pacientul s-a prezentat cu o paralizie de nerv VI. Biopsia a confirmat că tumoarea nazofaringiană este un limfom non-Hodgkinian

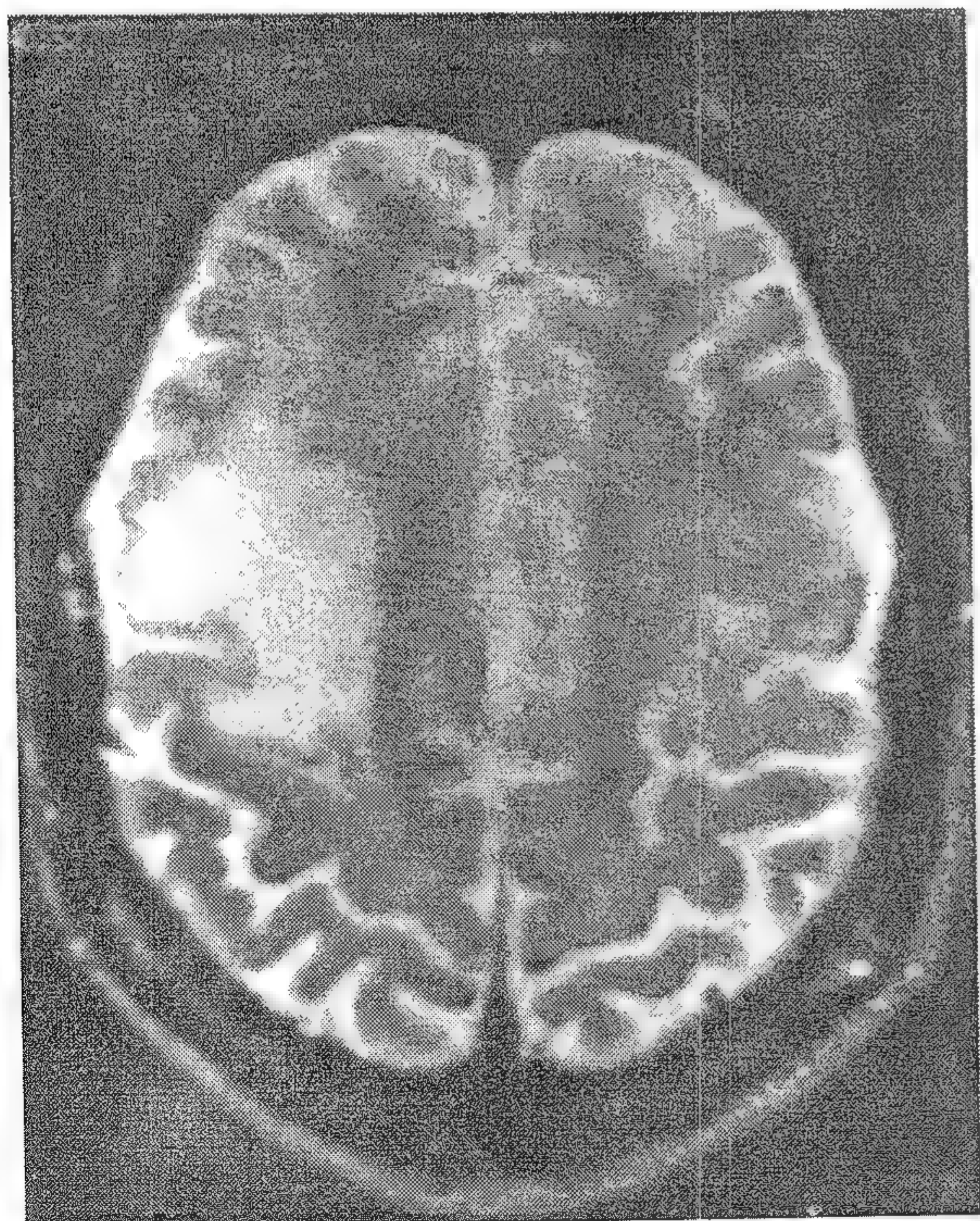


Fig. 21.7. Imagine RMN ponderată în  $T_2$  care arată o arie mare de hipersemnal în substanța albă a emisferei cerebrale stângi datorată unei leucoencefalopatii multifocale progresive confirmată prin biopsie într-un caz de SIDA.

În limfoame, infecțiile oportuniste sunt frecvente, determinând apariția de meningite cu sau fără hidrocefalie sau abcese cerebrale. Din punct de vedere etiologic trebuie luate în considerație listerioza, herpes zoster, criptococoză, toxoplasmoza, coccidiomicoză și aspergiloza cu testările corespunzătoare pentru decelarea de anticorpi în LCR. O invazie particulară cu virus papova - like poate produce tulburări emisferice uni- sau bilaterale progresive cu tulburări de vedere, hemipareze și modificări mentale. Imaginile CT arată modificări

hipodense în substanța albă, neinfluențate de substanța de contrast, iar imaginile RMN arată arii de hipersemnal pe imaginile ponderate în  $T_2$  care nu au efect de masă.

Această condiție numită leucoencefalopatie multifocală progresivă este rapid fatală în majoritatea împrejurărilor (fig. 21.7) (vezi și subcapitolul 15.2). Alternativ poate apărea o suferință encefalitică cu modificări mentale, ajungând până la demență sau la stări amnestice severe. Deși există modificări inflamatorii concentrate uneori în structurile limbice, nu au putut fi încă identificați agenții infecțioși responsabili pentru această condiție patologică. Crizele convulsive sugerează posibilitatea mai rară a existenței unei tumori limfomatoase intracerebrale.

Și alte complicații nonmetastatice pot fi observate la pacienții cu limfoame. O ataxie cerebeloasă subacută poate provoca invalidări grave în câteva luni. Pot fi întâlnite neuropatii periferice variate, mergând de la o suferință acută de tip Guillain-Barré până la o neuropatie mixtă foarte asemănătoare cu cea diabetică. Atrofii musculare asimetrice cu scăderea de forță musculară și fasciculații apar frecvent în asociere cu limfoame; în aceste cazuri, responsabilă este afectarea motoneuronilor din coarnele medulare anterioare, existând asocieri cu modificări cordonale posterioare deși tulburările de sensibilitate sunt ușoare. Când apare o neuropatie senzitivă subacută cu tulburarea preferențială a simțului mioartrokinetic, ea este datorată infiltrării ganglionilor rădăcinilor dorsale cu celule mononucleare. Polimiozitele și mielopatiile necrotice sunt alte sindroame paraneoplazice care pot fi observate.

Limfoamele primitive ale sistemului nervos central erau formațiuni tumorale ale creierului puțin obișnuite înainte de apariția sindroamelor de imunodeficiență dobândită (SIDA). De la prima descriere a acestui sindrom, în 1981, s-a descris un număr mereu în creștere de tumori cu celule B care afectează exclusiv sistemul nervos central. Durerea de cap, crizele convulsive, tulburările mentale și deficitul neurologic sunt datorate unor mase tumorale intracerebrale probate de CT sau RMN. Biopsia este necesară pentru diagnostic. Leziunea este radiosensibilă, dar mulți pacienți sunt sever imunodeprimați iar prognosticul suferinței lor este sumbru.

## Carcinoamele

### Metastazele

În cazul carcinoamelor, metastazele cerebrale (fig. 21.5) predomină, afectând de exemplu, 20-40% dintre pacienți cu cancer bronșic. Aproape orice tumoră primară poate metastaza în creier și, o dată cu creșterea perioadei de supraviețuire prin tratamente moderne, s-a constatat că și cele mai neobișnuite tumori pot provoca determinări cerebrale secundare. Cele mai obișnuite surse de metastaze cerebrale sunt tumorile de plămân, de sân, de testicule și de piele (melanoamele). Debutul nu este diferit de cel al tumorilor intracerebrale primare până când, cu prilejul investigațiilor, nu se decelează și alte leziuni canceroase. Metastazele multiple sunt mai frecvente decât cele unice, iar creierul este rareori sediul unic al răspândirii neoplazice. Scintigrafia, CT și RMN sunt metode de investigație paraclinică adecvate. Chirurgia poate fi indicată în cazul unei determinări unice în fosa posterioară pentru împiedicarea producerii vertijelor și a vărsăturilor, iar radioterapia și corticoterapia pot adăuga vieții câteva luni calitativ bune.



Uneori, metastazele au sediul în baza craniului și se manifestă cu semne de suferință din partea nervilor cranieni sau pot avea sediul în vertebre și au ca manifestare sindroame compresive medulare. În cazurile din urmă, radiografiile simple pot deseori arăta erodări de pediculi vertebrali. RMN sau mielografia sunt, de obicei, necesare pentru stabilirea planului terapeutic.

Radioterapia și corticoterapia sunt indicate la astfel de pacienți dacă tumoarea este radiosensibilă, dar uneori devine necesară laminectomia, mai ales atunci când nu apar semnele favorabile ale tratamentelor amintite mai sus sau când nu există diagnosticul tipului de tumoare stabilit prin biopsie. O meningită carcinomatoasă care determină apariția unor paralizii multiple de nervi cranieni poate fi determinată de limfoame. Infecțiile oportuniste pot, de asemenea, să apară iar leucoencefalopatia multifocală progresivă este rară.

### Complicații nonmetastatice

Complicațiile nonmetastatice sunt mai obișnuite. Astfel, o ataxie progresivă subacută cu invalidare severă poate apărea mai ales în cazul unor cancere bronșice, de sân sau de ovar. La pacienții cu cancere bronșice, poate să apară o neuropatie periferică deseori terminală. Scăderea de forță musculară la nivelul membrelor poate fi datorată cașexiei sau unei neuropatii sau pot apărea tablouri clinice mixte în care trăsăturile miopatie (scăderea de forță musculară proximală) sunt asociate cu cele neuropatice (absența reflexelor tendinoase). Un sindrom neurologic particular poate fi datorat unei neoplazii atunci când el asociază abolirea reflexelor tendinoase (ahiliene) ca urmare a unei neuropatii, cu răspunsuri plantare în extensie, la un pacient cu un sindrom cerebelos. O mielopatie subacută poate determina apariția paraparezei, ceea ce necesită examinare RMN sau mielografie pentru diagnosticul diferențial cu compresiile medulare.

Polimiozita cu sau fără modificări cutanate este deseori asociată cu un neoplasm, mai ales la bărbații peste 50 ani. Scăderea forței musculare proximale se asociază cu dureri și redori musculare, acestea din urmă putând lipsi. Modificările EMG, creșteri ale creatinkinazei serice și o viteză de sedimentare a hematiilor crescută confirmă diagnosticul clinic dar cel de certitudine va depinde de rezultatul biopsiei musculare care arată afectări ale fibrelor musculare și infiltrate inflamatorii. Corticoterapia este utilă, prognosticul pentru termen scurt fiind bun în privința miozitei, dar cel pentru malignitatea care o provoacă rămâne neinfluențat. Atrofiile musculare pot fi datorate și cașexiei.

Rareori poate fi observat un sindrom cu oboseală musculară. Este cazul sindromului Eaton-Lambert în care un proces autoimun afectează eliberarea cuantelor de acetilcolină la nivelul joncțiunilor neuromusculare. Pacienții au o scădere de forță musculară de tip mistenic care afectează mai frecvent musculatura membrelor decât pe cea oculară, ceea ce este în contrast cu tulburările obișnuite observate în miastenia gravis. Diagnosticul poate fi sugerat clinic de scăderea sau absența reflexelor tendinoase care apar după efectuarea unor contracții musculare voluntare repetate. Acest fapt este cel mai bine demonstrat prin stimularea electrică repetitivă a nervului periferic cu înregistrarea potențialelor evocate de acțiune ale mușchilor, care pot crește de 2 până la 6 ori. Forța musculară poate fi ameliorată cu guanidină.

Unii pacienți canceroși dezvoltă o encefalită care afectează ariile limbice (cu amnezie, halucinații și epilepsie), măduva spinării sau ganglionii spinali dorsali (cu apariția unei ataxii senzitive) cum se descrie în cazul limfoamelor. Aceste sindroame pot fi însoțite de un răspuns celular în LCR. Nu există tratamente specifice. Au fost identificați anticorpi anticelule din ganglionii

spinali sau anticelule Purkinje, aceste encefalomielite fiind considerate deci urmarea unor procese autoimune. Opsoclonusul (mișcările haotice ale globilor oculari) și miocloniile pot complica neuroblastoamele la copil.

Bolile vasculare pot fi datorate unei endocardite marantice care apare mai ales în cazul unor carcinoame pulmonare. Ecocardiografia poate pune în evidență vegetații iar angiografia cerebrală poate decela ocluziile arteriale. Dacă starea pacientului permite se poate folosi heparina, cu rezultate bune.

### Mielomatoza multiplă

Această boală afectează în mod obișnuit vertebrele și se manifestă cu dureri dorsale și compresii medulare deseori cu nivel de sensibilitate. Diagnosticul este confirmat de o viteză de sedimentare a hematiilor crescută, de creșterea fosfatazelor serice, de modificările electroforezei proteinelor serice și prin biopsia de măduvă osoasă. Hipercalcemia, care însoțește mielomul sau care poate fi datorată metastazelor carcinomatoase osoase multiple, poate prin ea însăși să determine simptome ca scăderi de forță musculară, apatie, somnolență, stări confuzionale sau delir. Simptomele apar la o calcemie de 3,5 nmol și sunt nelipsite la o calcemie de 4 nmol. La pacienții cu mielom poate să apară o neuropatie periferică chiar și atunci când mielomul este unic. Amiloidoza poate complica mielomul determinând apariția unei neuropatii de fibre subțiri, dureroasă, cu tulburări vegetative și tulburări distale de sensibilitate termalgică. Dacă proteina mielomului determină un sindrom de hipervâscozitate, pot să apară stări confuzionale, tulburări ale conștienței și tulburări vizuale datorate hemoragiilor și exudatelor retiniene.

### Leziunile de plex brahial

Cancerele de sân pot afecta plexul brahial prin infiltrații locale. Poate să apară o paralizie progresivă dureroasă a membrului superior. Aceasta trebuie diferențiată de tulburările prin iradiere care apar după radioterapia ganglionilor axilari afectați. Acestea din urmă pot fi nedureroase și afectează mai frecvent rădăcinile cervicale superioare (C<sub>5</sub> – C<sub>6</sub>) decât pe cele inferioare (C<sub>8</sub> – T<sub>1</sub>). Aspectele EMG și imagistica pot ajuta în diagnosticul diferențial, dar uneori este necesară explorarea chirurgicală.

### Leucemiile

Tratamentul actual a crescut durata de viață a pacienților cu leucemie, astfel încât a crescut posibilitatea apariției complicațiilor neurologice. Celulele leucemice pot fi găsite în pereții venelor cerebrale, în arahnoidă și în parenchimul cerebral. Unii pacienți fac episoade multiple cu complicații neurologice iar remisiunile pot să apară când se remite și suferința sistemică. Creierul este un sediu favorabil pentru celulele leucemice pentru că chimioterapicele pot să nu treacă bariera hematoencefalică. Aceasta a dus la problema tratamentului profilactic al determinărilor cerebrale (deci încă asimptomatice) ca de exemplu la copil, în cazul leucemiei limfatice acute, când se utilizează o combinație de radioterapie și de injectare intratecală de droguri citotoxice.

Implicarea sistemului nervos central în leucemie reprezintă o agravare serioasă în evoluția acestei boli și ea este de prognostic sumbru. În mod obișnuit apare un tablou meningeal cu cefalee,



somnolență, vărsături, edem papilar și redoare de ceafă. Presiunea LCR este crescută, cu pleiocitoză dar cu glicorahie scăzută. Important este faptul că se poate stabili natura celulelor din LCR. Un pacient cu leucemie poate avea celule leucemice în LCR cu infiltrări ale arahnoidiei și ale durei, dar poate avea un lichid modificat de către o meningită virală supraadăugată datorată, de exemplu, infecției cu herpes zoster, caz în care celulele sunt limfocite mature. Imaginea CT poate arăta o hidrocefalie datorată unui bloc meningeal.

Hemoragia cerebrală este un eveniment terminal obișnuit și se asociază cu un număr crescut de leucocite în sânge și uneori cu prezența unor noduli leucemici intracerebrali. În substanța albă apar hemoragii multiple asociate cu o tendință generalizată la sângerări, datorată trombocitopeniei.

Infiltrările leucemice pot determina lezarea unor nervi cranieni sau periferici, existând posibilitatea afectării lor și de către o neuropatie nonmetastatică. S-a descris în mod obișnuit o encefalopatie cu apatie, stare confuzională și somnolență care poate avea cauze variate. De asemenea, pot să apară o hipertensiune intracraniană prin infiltrarea meningelui și hidrocefalie, o hipervâscozitate sanguină datorită numărului crescut de leucocite în sânge, un hematom subdural datorat tendinței crescute la sângerare, o coagulare intravasculară difuză cu infarctări multiple, o leucoencefalopatie multifocală progresivă. Multe din aceste complicații pot fi decelate prin examinare CT sau RMN.

În fine, pacienții cu leucemie sunt vulnerabili la infecții oportuniste, mai ales la meningite și la abcese cerebrale fungice.

## Complicațiile tratamentului

Afectarea plexului brahial prin radioterapia axilară la pacienți cu cancer de sân a fost deja menționată. Afectări asemănătoare poate suferi plexul lombosacrat după radioterapie pentru cancer de col uterin sau sigmoidian.

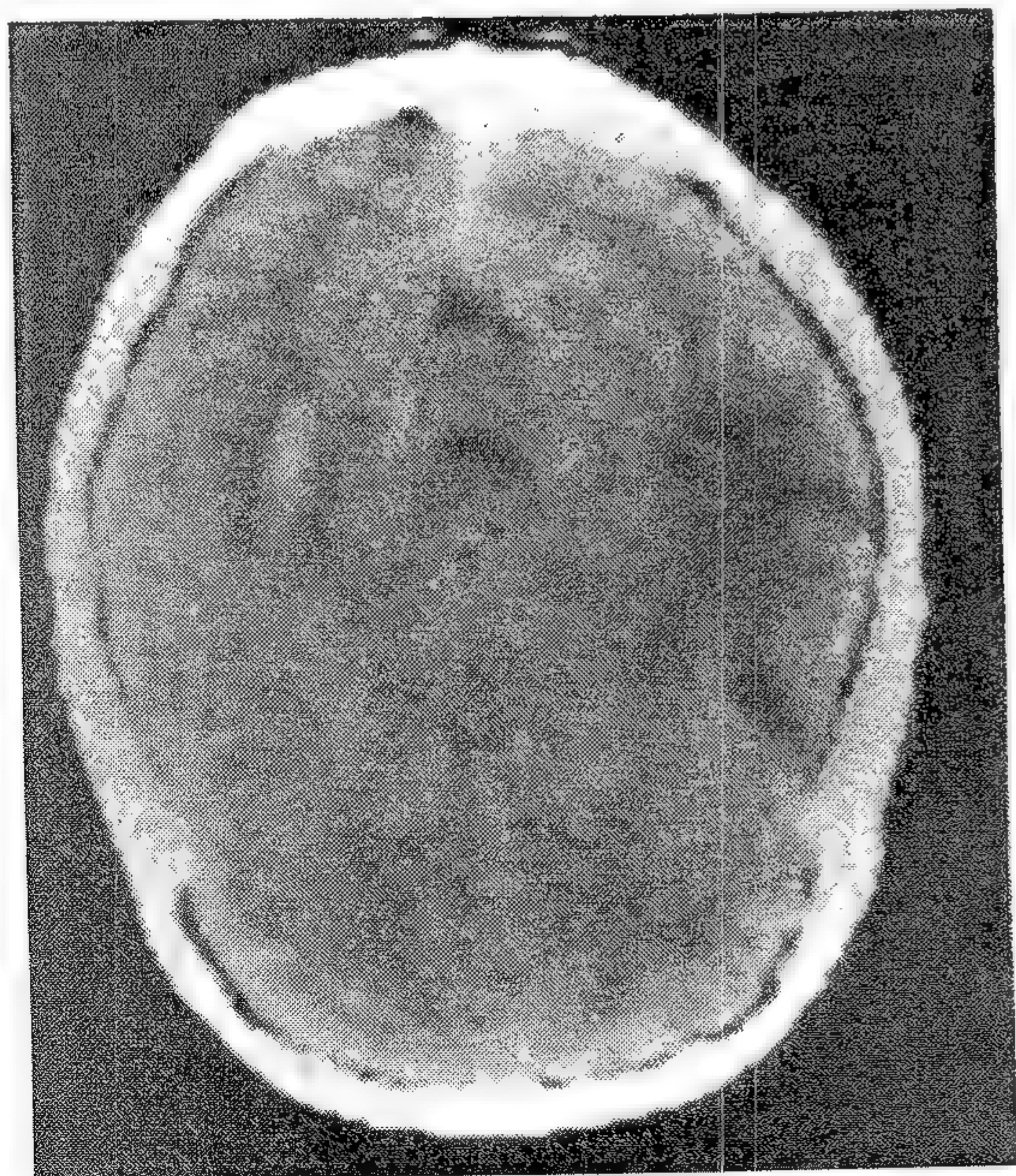


Fig. 21.8. Imagine CT care ilustrează o arie de hipodensitate în emisfera stângă datorată radionecrozei după radioterapia practică pentru o tumoră de glandă parotidă. Pacientul avea epilepsie de lob temporal.

Radioterapia poate afecta măduvă spinării fie tranzitor, când poate să apară semnul lui Lhermitte, fie, mai rar, progresiv, cu realizarea unui sindrom medular pe parcursul a 6 luni după

iradiere. Această necroză medulară prin iradiere poate fi fatală și este rezistentă la tratament deși se poate încerca corticoterapie. Responsabile de această complicație sunt tratamentele radio-terapice agresive pentru cancere laringiene sau bronșice. În aceste cazuri, trebuie excluse compresiunile metastatice prin metode imagistice (RMN sau mielografie).

Necroza prin iradiere poate apărea și în creier (fig. 21.8) și ea se prezintă ca o leziune expansivă, comportându-se clinic ca o tumoră și nu poate fi diferențiată de o tumoră cerebrală recentă sau de recurență tumorală decât cu ajutorul biopsiei cerebrale. Dacă necroza produce un sindrom de hipertensiune intracraniană, excizia neurochirurgicală se impune.

Alți pacienți dezvoltă demielinizări sau leziuni atrofice în zone dependente de câmpul terapeutic. Aceste modificări sunt cel mai bine vizualizate prin RMN. Ele pot provoca epilepsii, tulburări de memorie, somnolență, semne de trunchi cerebral. Riscul radionecrozelor depinde de doza totală și de modul de administrare; este lipsită de precauție folosirea dozelor care depășesc 200 cGy și care pot determina radionecroze ale creierului.

Dintre medicamentele folosite la pacienții cu cancer, unele, cum ar fi cisplatinium și vincristina, pot determina apariția de neuropatii periferice. După administrarea de doze mici de vincristină (5 mg) poate apărea areflexia tendinoasă iar după administrarea a trei doze pot apărea parestezii în degete. Se notează frecvent scăderea de forță a extensiei degetelor și deteriorări ale fibrelor vegetative din nervii periferici cu hipertensiune posturală consecutivă. Modificările sunt reversibile dacă administrarea medicamentului este întreruptă precoce. Metotrexatul este neurotoxic, provocând ataxie cerebeloasă, epilepsie și întâzieri în dezvoltarea intelectuală când este administrat intatecal în combinație cu radioterapia pentru profilaxia determinărilor cerebrospinale în leucemiile copilului.

## Bibliografie

### Lupusul sistemic eritematos

- Feinglass, E.J., Arrett, F.G., Dorsch, C.A., Zizic, T.M. and Stevens, M.B. (1976). *Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus diagnosis, clinical spectrum and relationship to other features of the disease*. În: *Medicine* 55, 323-39.
- Kaell, T., Shetty, M., Lee, B.C.P. and Lockshin, M.D. (1986). *The diversity of neurologic events in systemic lupus erythematosus*. În: *Archives of Neurology* 43, 273-6.
- Sigal, L.H. (1987). *The neurologic presentation of vasculitic and rheumatologic syndrome: a review*. În: *Medicine* 66, 157-80.

### Poliarterita nodoasă

- Cohen, R.D., Conn, D.L. and Ilstrup, D.M. (1980). *Clinical features, prognosis and response to treatment in polyarteritis*. În: *Mayo Clinic Proceedings* 55, 146-55.

### Sclerodermia

- Clements, P.J. et al. (1978). *Muscle disease in progressive systemic sclerosis*. În: *Arthritis and Rheumatism* 21, 62-71.
- Farrell, D.A. and Medsger, T.A. (1986). *Trigeminal neuropathy in progressive systemic sclerosis*. În: *American Journal of Medicine* 73, 57-62.
- Teasdale, R.D., Frayhan, R.A. and Schulman, L.E. (1980). *Cranial nerve involvement in systemic sclerosis (scleroderma). A report of 10 cases*. În: *Medicine* 59, 149-59.



### Artrita reumatoidă

- Nabaro, K.K., Scoena, W.C., Baker, R.A. and Dawson, D.M. (1978). *The cervical myelopathy associated with rheumatoid arthritis: analysis of 32 patients - with 2 post-mortem cases.* In: *Annals of Neurology* 3, 144-51.
- Nakano, K.K. (1975). *The entrapment neuropathies of rheumatoid arthritis.* In: *Orthopedic Clinics of North America* 6, 837.
- Pallis, C.A. and Scott, J.T. (1965). *Peripheral neuropathy in rheumatoid arthritis.* In: *British medical Journal* 1, 1141-7.

### Neoplasmele

- Henson, R.A. and Ulrich, H. (1982). *Cancer and the nervous system.* Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Posner, J.B. (1989). In *Neurology and general medicine*, (ed. M. Aminoff), pp. 341-64. Churchill Livingstone, New York.
- Rogers, L.A., Cho, E.-S., Kempin, S. and Posner, J. (1987). *Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis.* In: *American Journal of Medicine* 83, 746-56.

### Sarcoidozele

- Delaney, P. (1977). *Neurologic manifestations in sarcoidosis.* In: *Annals of Internal Medicine* 87, 336-45.
- Luke, T.A., Stern, B.J., Krumholz, A. and Johns, C. (1987). *Neurosarcoidosis; the long term clinical course.* In: *Neurology* 37, 461-3.
- Matthews, W.B. (1965). *Sarcoidosis of the nervous system.* In: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 28, 23-9.

### Sindromul Behçet

- Lehner, T and Barnes, C.G. (ed.) (1979). *Behçet's disease.* Academic Press, London.
- O'Duffy, J.D. and Goldstein, N.P. (1976). *Neurologic involvement in seven patients with Behçet's disease.* In: *American Journal of Medicine* 61, 170-8.

### Granulomatoza Wegener

- Drachman, D.A. (1963). *Neurological complications of Wegener's granulomatosis.* In: *Archives of Neurology* 8, 145-55.
- Wolf, S.M., Fauci, A.S., Horn, R.G. and Dale, D.C. (1974). *Wegener's granulomatosis.* In: *American Journal of Medicine* 81, 513-25.



## 22. Bolile musculaturii voluntare

J. WALTON

(Traducerea: Virgil Apostol)

### 22.1. Introducere

#### Anatomia și fiziologia mușchiului

Mușchiul voluntar este alcătuit din fibre musculare care sunt celule multinucleate ce conțin miofibrile, sarcoplasmă și organite intracelulare, dintre care amintim mitocondriile, ribozomii și sistemul sarcotubular. Fiecare fibră este cuprinsă într-o membrană sarcolemală sub care sunt situați nucleii și pe care există o zonă numită placă motorie, la nivelul căreia se termină fibrele nervoase. Sarcolema este alcătuită din trei straturi: cel interior este constituit din membrana plasmatică, cel mijlociu din membrana bazală iar cel exterior din collagen.

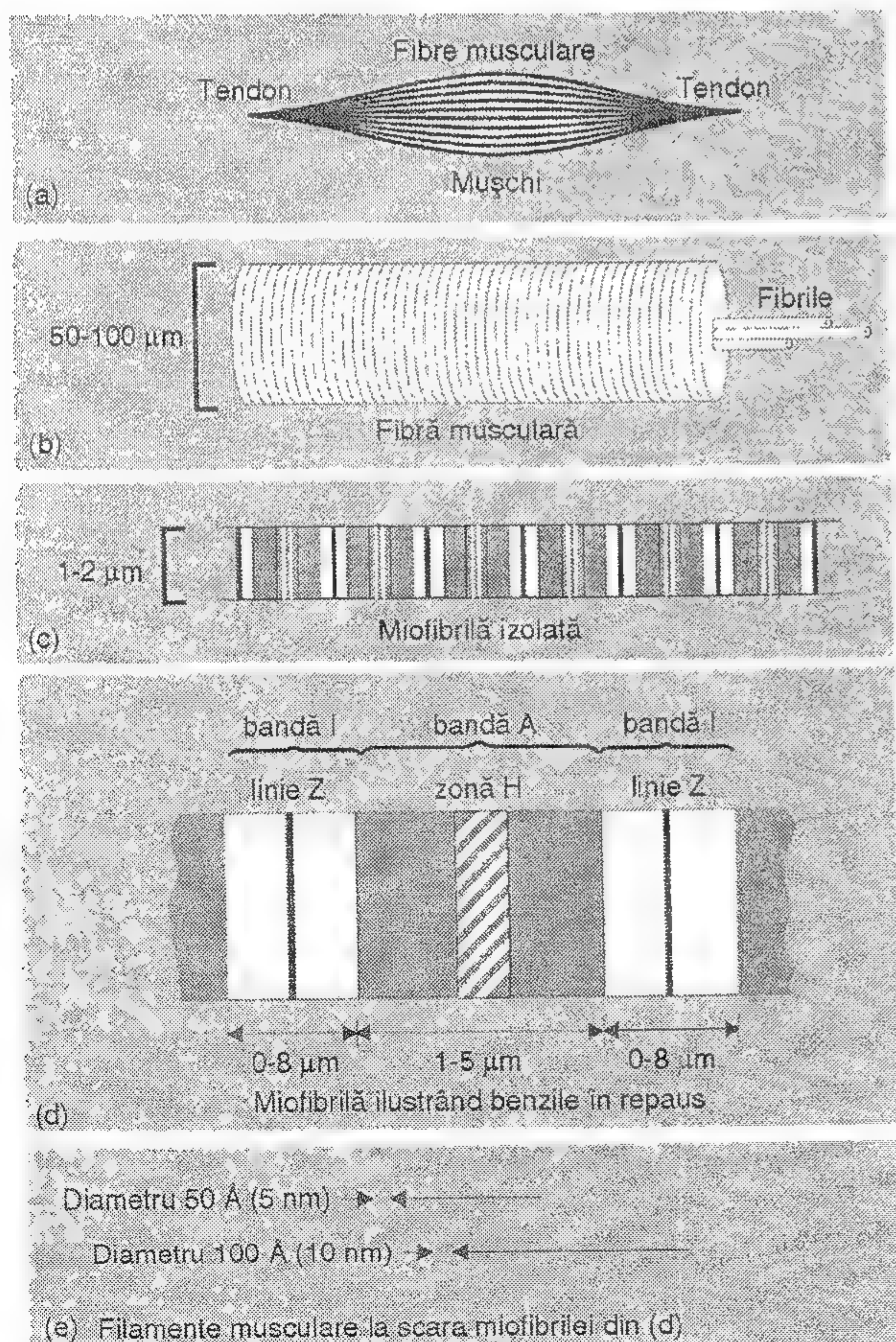


Fig. 22.1. Dimensiunile și aranjamentul componentelor contractile ale mușchilor. Mușchiul (a) este alcătuit din fibre (b) care conțin miofibrile cu strițiuni transversale (c, d). Acestea sunt alcătuite din două tipuri de filamente proteice (e) aranjate după cum se vede în fig. 22.2. (Reprodus după Huxley și Hanson, 1960, cu permisiune).

Membrana plasmatică are o grosime de 10 nm și este un dublu strat lipoproteic. Ea are o permeabilitate diferențiată pentru diverși ioni; această proprietate menține o compoziție ionică diferită a fluidelor din interiorul și din exteriorul celulei, fapt responsabil de existența în repaus a unui potențial de membrană a fibrei musculare (a se vedea mai jos). Permeabilitatea membranei este modificată în diferite boli. Membrana bazală este amorfă, are o grosime de aproximativ 50 nm, acționează ca un schelet al fibrei musculare și are proprietăți mai specializate în regiunea plăcii motorii, unde conține enzima numită acetilcolinesteraza care degradează acetilcolina (ACh).

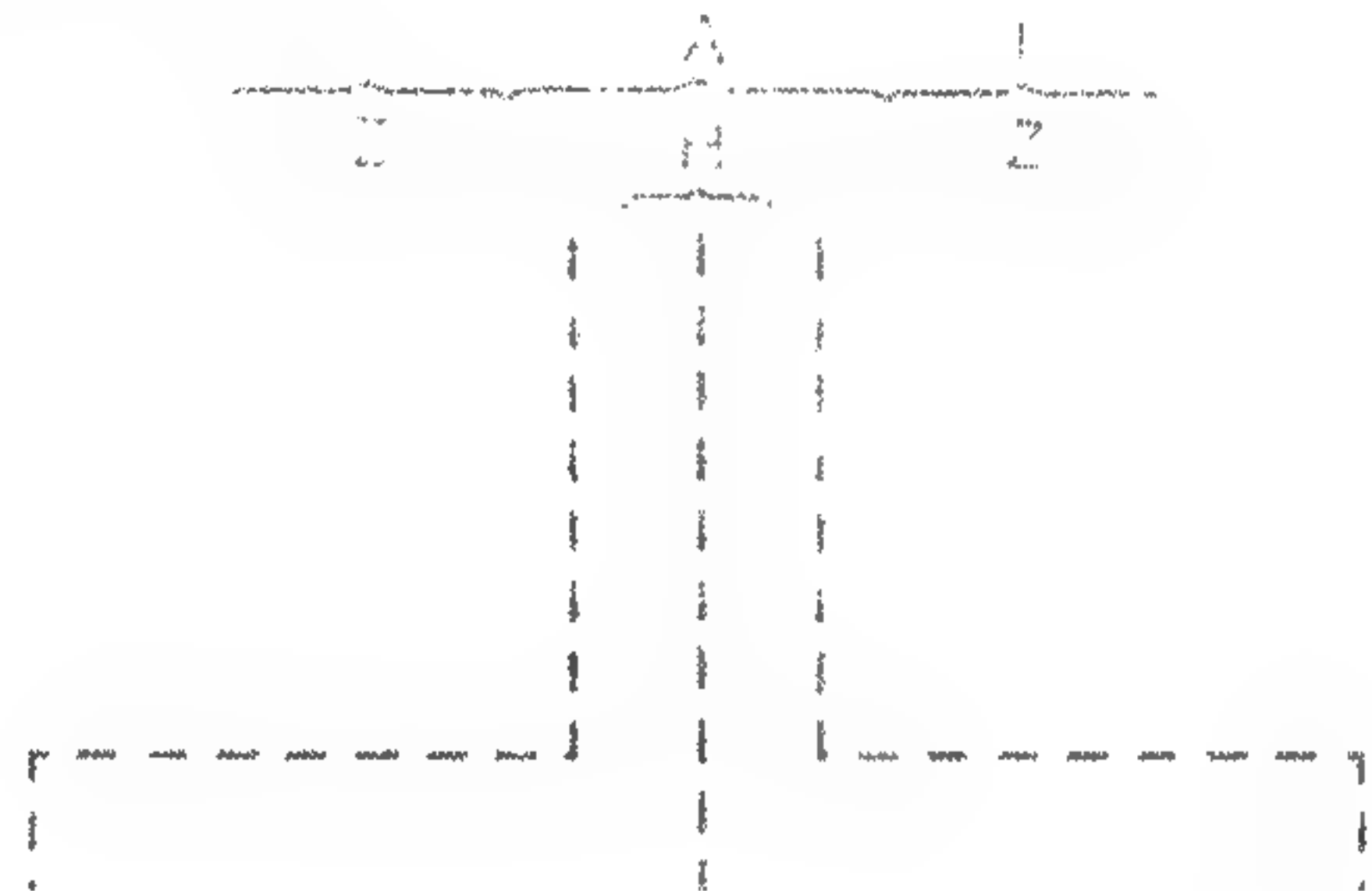


Fig. 22.2. Diagramă a aranjamentului filamentelor proteice într-o miofibrilă (filamente groase = miozină; filamente subțiri = actină). Sus sunt reprezentate trei sarcomeri văzuți longitudinal. Jos sunt secțiuni transverse prin zona H și prin alte părți ale benzii A, unde filamentele groase și subțiri sunt întrepătrunse. Planul secțiunii determină dacă (în micrografii electronice) între două filamente groase (de miozină) par să fie una sau două filamente subțiri (de actină). (Reprodus după Huxley și Hanson, 1960, cu permisiune).

În condiții normale, o fibră musculară nu se contractă niciodată izolat; unitatea funcțională a activității musculare este unitatea motorie care cuprinde grupul de fibre musculare dependente de terminalele axonale ale unui singur neuron. Descărcarea unui motoneuron (un neuron din cornul anterior al măduvei spinării) determină contracția simultană a tuturor fibrelor musculare inervate de el. Fibrele musculare care alcătuiesc unitatea motorie sunt uneori separate unele de altele în interiorul mușchiului. Activitatea electrică care însoțește contracția unei unități motorii și care poate fi înregistrată electromiografic depinde de mulți factori fizici care includ caracteristici ale electrodului de înregistrare și ale mușchiului examinat. La nivelul bicepsului brahial al unui subiect normal tânăr, potențialul de acțiune al unității motorii este bi- sau trifazic, cu o durată de 5 – 8 ms și o amplitudine de cel puțin 250  $\mu$ V, existând între anumite limite o variație normală în formă, durată și amplitudine. Probabil că multe din așa-numitele potențiale de unitate motorie sunt produse prin



sumarea activității electrice a unei părți a fibrelor componente (ce constituie o subunitate) și nu prin contracția tuturor fibrelor unității motorii.

În 1934, Dale a demonstrat că transmisia impulsului nervos la nivelul joncțiunii neuromusculare este dependentă de ACh. Veziculele sinaptice din terminațiile axonale motorii conțin mici cantități (cuante) de ACh care sunt eliberate în mod continuu, determinând microdepolarizări la nivelul terminalelor axonale (potențialele miniaturale de placă motorie); aceste mici depolarizări pot fi înregistrate cu ajutorul unui microelectrod. Când un potențial de acțiune al nervului ajunge la terminala axonală, ionii de calciu ( $Ca^{2+}$ ) pătrund din spațiul extracelular și multiple cuante de ACh de pe versantul nervos al joncțiunii neuromusculare sunt eliberate sincron. Odată eliberate, cuantele de ACh difuzează în spațiul sinaptic combinându-se cu receptori de pe versantul muscular al joncțiunii neuromusculare. Acești receptori (AChR) sunt foarte concentrați pe expansiunile terminale ale cutelor joncționale postsinaptice ale membranei plasmactice; densitatea lor ajunge la  $10^4/\mu m^2$ . Moleculele AChR au aproximativ 11 nm în lungime și 8,5 nm în diametru, traversează dublul strat lipidic al membranei și ajung la 5,5 nm deasupra ei. Aceste structuri receptoare au o greutate moleculară de aproximativ 250 000 și sunt compuse din cinci subunități polipeptidice glicosilate. În mușchiul matur normal, receptori ACh sunt localizați pe placa neuromusculară, dar după denervarea unei fibre musculare se pot forma receptori extrajoncționali. Potențialul de acțiune al nervului produce o depolarizare localizată a membranei fibrei musculare, determinând apariția unui potențial de placă motorie. Când potențialul de placă motorie atinge un nivel critic, este indus un potențial de acțiune care se transmite de la nivelul plăcii pe toată suprafața membranei fibrei musculare. În condiții de repaus, în interiorul fibrei musculare se înregistrează o negativitate electrică de aproximativ 80 mV în raport cu mediul exterior; când potențialul de acțiune interesează fibra musculară, polaritatea de membrană se inversează, astfel încât interiorul fibrei devine pozitiv. Această inversare de polaritate este produsă prin creșterea permeabilității membranare pentru sodiu. Unda de excitație se extinde în fibră printr-un sistem transvers de tubuli (sistemul T); eliberarea de ioni de calciu în reticulul sarcoplasmic inițiază contracția fibrilelor.

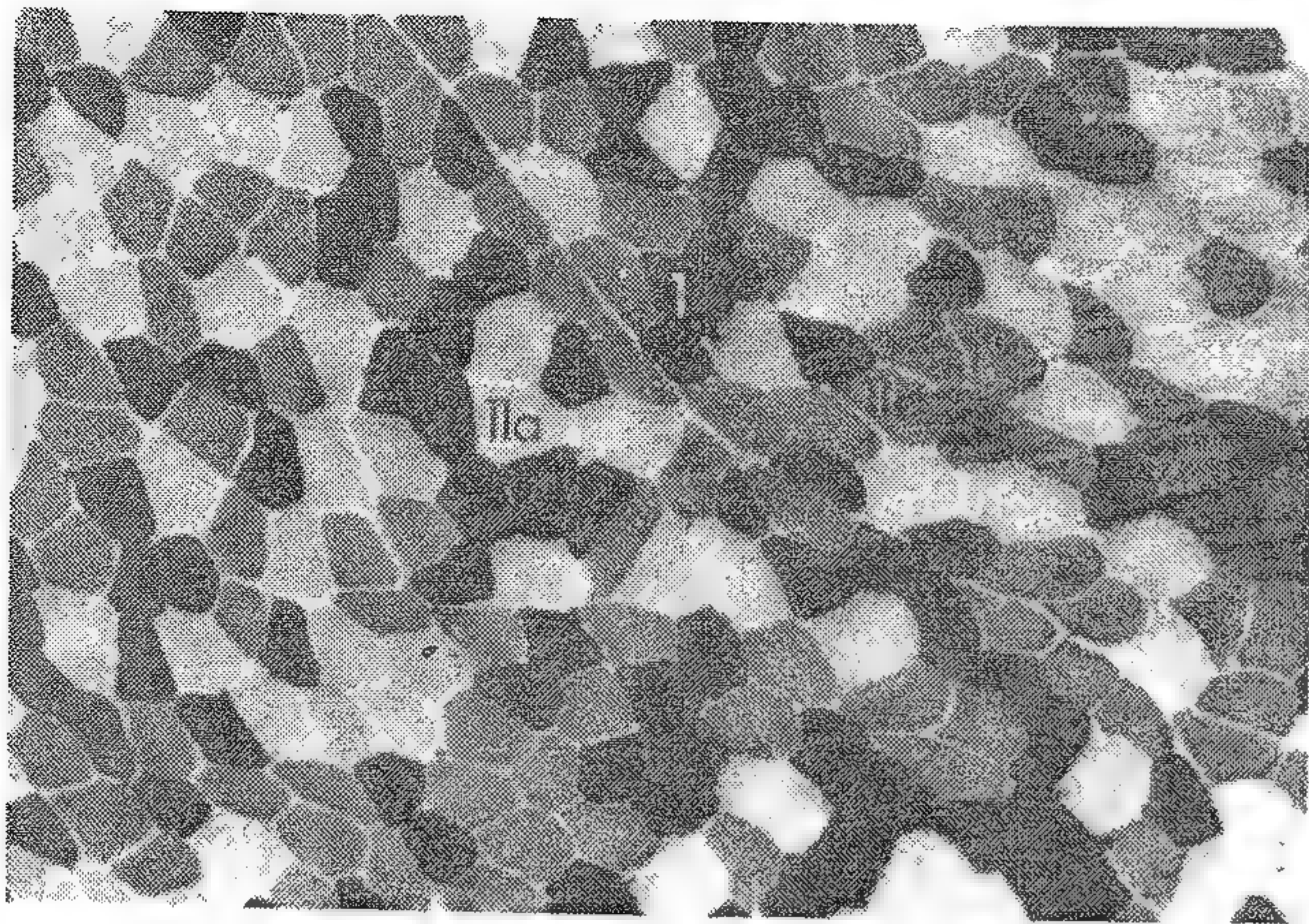
Unitatea structurală a miofibrilei este sarcomerul care se extinde de la o linie Z (situată în mijlocul bandei I) la următoarea linie Z (fig. 22.1). Fiecărei linii Z îi sunt atașate filamente subțiri de actină care se întrepătrund cu filamente mai groase de miozină, ultimile corespunzând benzilor A de culoare mai închisă, birefringente (fig. 22.2). În secțiune transversală, fiecare filament de miozină este înconjurat de un mănunchi hexagonal alcătuit din filamente de actină; filamentele de actină și de miozină sunt unite prin punți moleculare încuciate. În timpul contracției, aceste punți se fac și se desfac în mod repetat pe locuri succesive, fibrele de actină și de miozină alunecă unele față de altele, așa încât miofibrila se scurtează. Modificările biochimice care acompaniază acest proces sunt complexe; astfel, în prezența ionilor de calciu, creatinfosfatul este scindat în creatină și fosfat, iar adenosin trifosfatul (ATP) se transformă în adenosin difosfat (ADP). Modificările de mai sus, de rupere a unor legături macroergice, au loc cu eliberarea energiei necesare contracției musculare.

Mușchii scheletici nu sunt omogeni ci conțin cel puțin două tipuri principale de fibre musculare diferite morfologic și histochimic. Așa-numita fibră de tip 1 este puțin mai mică decât cea de tip 2; ea conține miofibrile mai subțiri și multe mitocondrii. Aceste fibre au o concentrație crescută de enzime oxidative și de grăsimi față de cele de tip 2. Fibrele mai mari, de tip 2, au miofibrile ceva mai groase, conțin mai puține mitocondrii și grăsimi, dar au o concentrație mai mare de glicogen și de enzime cum este fosforilaza, implicată în metabolismul anaerob. La om, toți mușchii scheletici sunt un amestec de fibre tip 1 și 2, așa încât colorațiile histochimice ale secțiunilor musculare transversale dau un aspect de tablă de șah. Din punct de vedere fiziologic, fibrele de tip 1 sunt destinate mai ales menținerii posturii, contractându-se și relaxându-se relativ lent. Fibrele de tip 2 se contractă mai rapid. Acest tip de fibre se poate subîmpărți în 2 a și 2 b, pe baza reacției de culoare a ATP-azei miofibrilare la diferite valori de pH (tabelul 22.1). În fibrele de tip 2a, activitatea ATP-azei se inhibă la pH = 4,6 și în ele există un conținut mai bogat de enzime oxidative decât în fibrele de tip 2 b, unde activitatea ATP-azei se inhibă la un pH de numai 4,3 (fig. 22.3). Ambele subtipuri sunt fibre musculare rapide cu un metabolism oxidativ mai activ, dar fibrele de tip 2a sunt mai rezistente la oboseală decât fibrele de tip 2b.

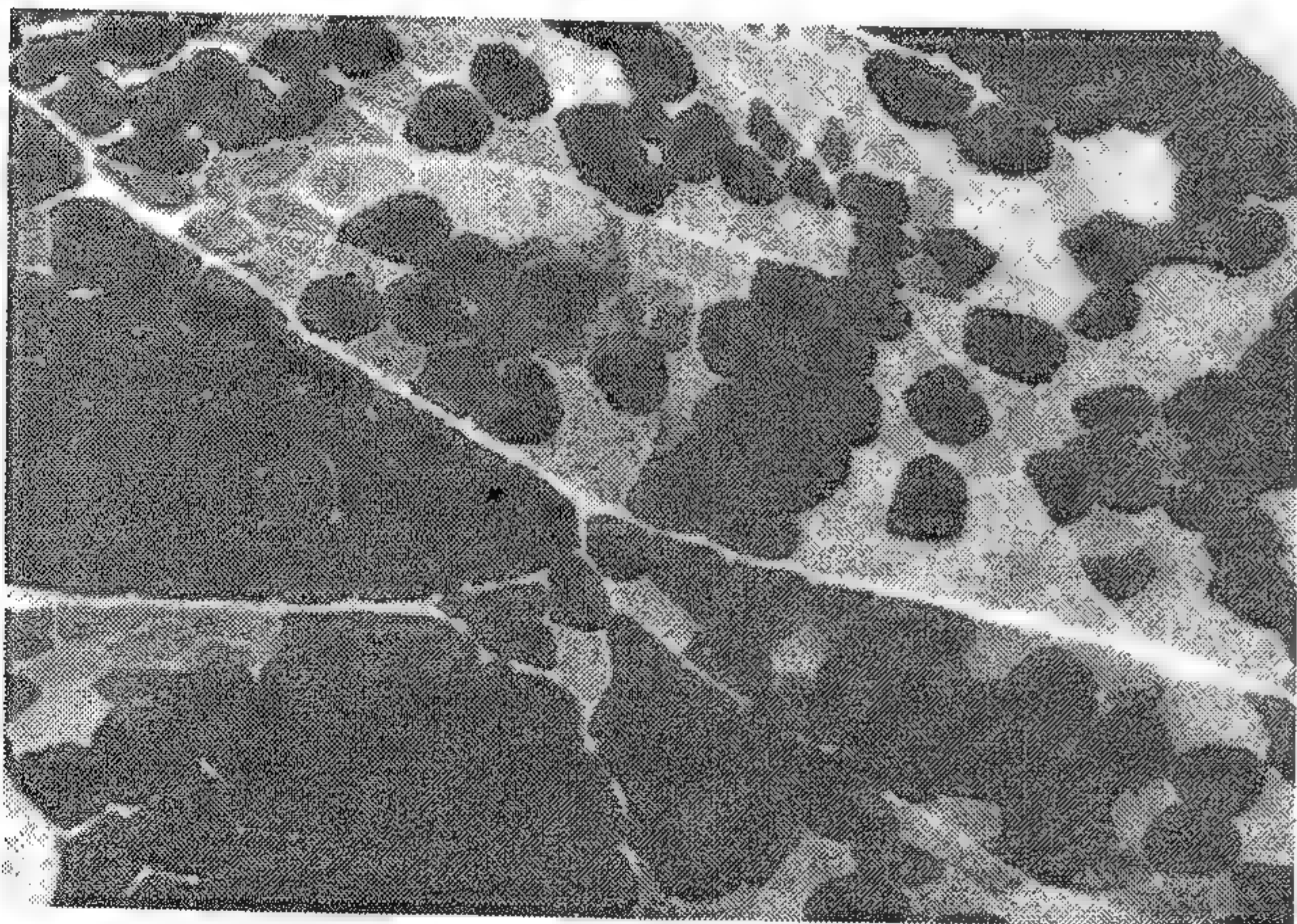
Tabelul 22.1. Caracteristicile histochimice și fiziologice ale celor trei tipuri majore de fibre musculare

	Tipul de fibră		
	1	2a	2b
Reacții enzimatic			
Reductaza NADH – tetrazolium și SDH	+++	++	+
ATPaza miofibrilară			
pH=9,6	+	+++	+++
pH=4,6	+++	–	+++
pH=4,3	+++	–	–
Fosforilaza	+	+++	+++
Proprietăți fiziologice			
Rapiditate	Lentă	Rapidă	Rapidă
Rezistența la oboseală	+++	++	+
Nomenclatura			
Peter și colab. (1972)	Lentă, oxidativă	Rapidă, oxidativ-glicolică	Rapidă glicolică
Burke și colab. (1971)	S(lentă)	FR (rapidă, rezistentă la oboseală)	FF (rapidă, nonrezistentă la oboseală)





**Fig. 22.3.** Secțiunea transversală printr-un mușchi scheletic uman colorată pentru reacția ATP-azei musculare la un pH de 4,6. Sunt notate fibrele tip 1, 2a și 2b. În colorarea pentru reacția ATP – azei musculare la un pH de 9,4 (mai utilizată) fibrele de tip 1 sunt de culoare deschisă iar cele de tip 2 de culoare închisă. În această așa-numită reacție ATP-azică inversată, la pH = 4,6, fibrele 2a sunt mai ușor de deosebit de fibrele 2b. Mărire x 150 (imagine oferită de Dr. Margaret Johnson).



**Fig. 22.4.** Secțiune transversală printr-un mușchi scheletic uman obținut prin biopsie de la un pacient cu atrofia musculară spinală și colorație pentru reacția ATP-azei miofibrilare după preincubare la pH = 4,6. Se evidențiază gruparea fibrelor după tipul lor, mai ales a fibrelor tip 1, rezultat al reinervării. Mărire x 150, (imagine oferită de Dr. Margaret Johnson).

Cele două tipuri majore de fibre se deosebesc și prin proprietățile lanțurilor lor ușoare de miozină, prin conținutul de tropomiozină și troponină, aceste proteine fiind imunochimic distincte în fibrele de tip 1 față de cele din fibrele de tip 2. Nervul motor controlează nu numai comportamentul fiziologic dar și structura histochemică a fibrelor; transpoziția unui nerv motor de la un grup de fibre „rapide” la un grup de fibre „lente” poate inversa caracteristicile fiziologice și histochemice ale acestora. Deci, toate fibrele innervate de un neuron motor sunt de același tip histochemic și astfel, într-un sens invers, putem cataloga și neuronii în tip 1 și tip 2. Când un mușchi a fost parțial denervat, ca în atrofia musculară spinală, neuronii restanți pot, printr-un proces de

„înmugurire” a terminațiilor axonilor lor, să „adopte” fibrele musculare denervate care vor deveni reinervate și vor lua proprietățile fibrelor dependente de neuronul restant. Se produce astfel o grupare a unui tip de fibre (fig. 22.4).

În fine, ar fi de menționat anumite substanțe care acționează la nivelul joncțiunii neuromusculare. ACh este scindată de către colinesterază, care este prezentă în aparatul subneural al plăcii motorii și a cărei prezență poate fi demonstrată histochimic. Curara acționează la nivelul membranei postjoncționale și reduce sau anulează efectul depolarizant al ACh. Substanțe ca neostigmina distrug colinesteraza și permit acumularea de ACh. Guanidina clorhidrică și 4-amidopirina acționează prin creșterea fluxului de ACh. Inițial, ACh produce contracția musculară prin depolarizarea membranei fibrei, dar, dacă se acumulează în exces, depolarizarea devine persistentă și poate bloca potențialele de acțiune (bloc de depolarizare). În timp ce substanțe ca gallamina și curara sunt competitive cu ACh pentru receptorii joncționali, fiind deci cunoscute ca inhibitori competitivi, decametoniul și suxametoniul produc paralizie musculară mai întâi prin bloc de depolarizare iar mai apoi prin bloc competitiv; acest tip de acțiune se numește „dual”.

## Comentarii generale asupra bolilor musculare

Bolile neurogene care afectează mușchiul au fost deja discutate; această secțiune se va referi numai la bolile care afectează în mod primar mușchiul voluntar. Termenul de „miopatie” poate fi folosit pentru boli sau sindroame în care simptomele și semnele pacientului pot fi atribuite unor modificări electrofiziologice, biochimice sau patologice ale fibrelor musculare sau ale țesutului interstițial muscular și în care nu există simptome sau semne secundare tulburărilor sistemului nervos central sau periferic. Acest grup de suferințe includ multe boli determinate genetic, altele de origine metabolică, iar altele datorate unor procese inflamatorii.

### Clasificare clinică

Durerea, scăderea de forță și oboseala musculară sunt cele mai importante simptome ale bolilor musculare. Crampele musculare ale vârstnicilor, mai ales cele nocturne, sunt frecvente și pot fi ameliorate de o doză vesperală de chinină sau fenitoin; la tineri, crampele musculare pot fi urmarea unor exerciții fizice neobișnuite dar pot fi și expresia unor boli metabolice. Durerea musculară spontană de repaus apare în boli inflamatorii iar cea de efort este datorată fie ischemiei musculare, fie unor boli metabolice ca hipotiroidismul, deficiența de fosforilază sau deficiența unor enzime necesare degradării glicogenului sau lipidelor în mușchi. Există un sindrom benign, rar, cu durere musculară la efort, pentru explicarea căruia nu s-a putut găsi încă vreo cauză; durerile din mușchii gambelor la efort pot fi un semn precoce de spasticitate care poate să apară de exemplu în scleroza multiplă. Orice medic care acordă interes bolilor musculare consultă pacienți cu dureri musculare difuze incluse de efort ce își restrâng semnificativ activitatea fizică, dar la care nu se pot decela cauzele fizice sau biochimice. Unii dintre acești pacienți sunt introspectivi și obsedați iar simptomele lor pot fi de origine emoțională; tratamentul cu tranchilizante este însă rareori folositor



la această categorie. În alte cazuri asemănătoare, medicul poate presupune existența unei boli metabolice încă nedemonstrate; și aici tratamentul simptomatic (antialgic, miorelaxant) are efecte minime sau nule. În aceste împrejurări, rareori este vorba de deficiența de ATP-ază miozică, când durerea poate fi parțial controlată cu verapamil.

Scăderea de forță musculară este simptomul predominant al celor mai multe forme de miopatie. Este important să se ia în considerație distribuția și durata de instalare a acestui deficit. Scăderea de forță musculară proximală la membrele superioare se traduce prin dificultatea de a ridica brațele deasupra capului iar la membrele inferioare prin dificultatea de a urca o scară sau de a se ridica din poziția așezată sau dintr-un fotoliu nu prea înalt. În cele mai multe boli musculare cu determinare genetică, scăderea de forță se instalează în luni sau ani; o instalare mai rapidă sugerează că pacientul are mai probabil o miopatie inflamatorie sau metabolică. Atacurile periodice de scădere de forță musculară cu refacere completă între perioade sugerează una din paraliziile periodice. Oboseala musculară este caracteristică pentru miastenia gravis sau pentru sindroamele miastenice. Termenul implică faptul că scăderea de forță musculară crește după efort; mulți pacienți relatează că pe măsură ce depun eforturi își simt mușchii din ce în ce mai slabi sau că slăbiciunea se accentuează spre orele serii. Antecedentele heredocolaterale sunt importante; dacă există rude de sânge afectate, este probabil vorba de o boală musculară cu determinism genetic.

Examenul obiectiv general este important pentru că poate deceda modificări oculare, ale pielii, ganglionare sau viscerale, caz în care slăbiciunea musculară poate fi considerată numai o manifestare a unor boli multisistemice. Examinarea mușchilor poate căpăta valoare diagnostică când se constată existența atrofiilor, hipertrofiilor, fasciculațiilor musculare sau a contracțiilor musculare și a deformărilor scheletice. Fibrilațiile (contractia spontană a unei fibre musculare unice) sunt fenomene bioelectrice ce pot fi înregistrate electromiografic din mușchii denervați dar care nu pot fi observabile cu ochiul liber la examinarea bolnavului. Fasciculațiile (contractia spontană a unui fascicul din mușchi) este observabilă mai ales la bolnavi cu boli ale neuronului motor din cornul anterior medular; ele sunt rareori observate în bolile musculare primitive, deși pot să apară în polimiozite și miopatia tiroidiană. Fasciculații impresionante cu apariția mai ales în musculatura gambelor pot apărea la subiecți normali. Când aceste fasciculații benigne sunt prezente pe zone extinse și sunt acompaniate de hiperhidroză, se folosește termenul de miokimie. Acest termen se mai folosește și în cazul „bătăii pleoapelor” la persoanele obosite („miokimia benignă a pleoapelor inferioare”), în cazul unor secuse musculare involuntare de la nivelul unei hemifețe („miokimia facială”, de obicei de cauză neprecizată dar ocazional datorată sclerozei multiple) și în cazul unui sindrom rar denumit și „neuromiotonia” sau „sindromul cu spasme și activitate continuă a fibrelor musculare” în care fasciculațiile grosolane sunt asociate cu spasme musculare cu întârziere a relaxării și cu activitate musculară continuă care poate fi înregistrată electromiografic în mușchii afectați.

Întârzierea relaxării musculare după contracție sau urmând percuției mușchiului este cea mai importantă caracteristică a miotoniei, un diagnostic care trebuie confirmat electromiografic; în hipotiroidism atât contracția cât și relaxarea musculară sunt încetinite, încetinire care se observă și în testarea reflexelor tendinoase. Mioidema este apariție unei proeminențe musculare care rămâne câteva secunde la locul de percuție a mușchiului; această proeminență este electromiografic tăcută și se observă frecvent la pacienți malnutriți sau cașectici din cauza unor afectări

maligne precum și la unii hipotiroidieni. Contractura fiziologică diferă de cea patologică (cu scurtarea mușchilor și a tendoanelor datorată fibrozei din bolile musculare cronice); contractura fiziologică este o scurtare reversibilă a mușchiului care durează câteva minute, urmează unui efort și apare în boala Mc Ardle (deficitul de fosforilază musculară) și în bolile cu tulburări ale glicogenolizei. Reflexul idiomuscular constă în contracția mușchiului la percuția acestuia. Ca și reflexele tendinoase, acest reflex este viu la anxioși și exagerat la pacienții cu tetanie și hipocalcemie.

Examinarea tonusului muscular are valoare diagnostică. Hipertoniile (spasticitatea și rigiditatea) apar în boli ale sistemului nervos central, în timp ce bolile musculare primitive se însoțesc de hipotonie; diagnosticul diferențial al bolilor cu modificări de tonus muscular poate fi dificil în perioada copilăriei. Palparea mușchilor poate ajuta la diagnosticul clinic. O consistență anormal crescută sau o redoare a mușchiului pot să fie determinate de inflamație, infiltrări grase, prezență de țesut conjunctiv sau de calciu în exces, sau chiar de neoplazii, dar tumorile musculare sunt rare iar o proeminență în masa mușchiului poate să fie datorată mai degrabă unui hematom, rupturii de tendon, hernierii musculare prin fascie și, mai rar, infarctului muscular (ca în poliarterita nodoasă) sau leziunilor inflamatorii severe (miozite piogene, tropicale sau nodulare locale).

Examinarea forței musculare este atât de importantă încât ar putea justifica existența unui capitol special. Testarea forței fiecărui mușchi și cuantificarea acesteia este o fațetă importantă a examinării clinice. Modelul implicărilor musculare este diferit de la boală la boală: atrofia selectivă și scăderea de forță musculară a unor mușchi cu respectarea altora poate da cheia unor diagnostice. Reflexele tendinoase în bolile musculare sunt în general diminuate sau pierdute când musculatura implicată este afectată de boala miogenă. În distrofiile musculare, reflexele tendinoase dispar precoce, în miastenia gravis și în polimiozite deseori rămân neașteptat de vii chiar în prezența scăderii de forță, iar în miopatiile din bolile metabolice ale oaselor sunt deseori exagerate chiar în prezența unor mușchi cu forță foarte scăzută.

## Metode diagnostice

Când implicarea musculară este doar o parte dintr-o boală metabolică sau inflamatorie, sunt necesare investigații multiple de laborator clinic care includ hemoleucograma, VSH, electroforeza proteinelor serice, ionograma, calcemia, fosforemia; rezultatele pozitive pot fi importante și vor fi discutate în relație cu entitățile morbide specifice prezentate ulterior, în acest capitol. La toți pacienții cu scădere de forță musculară este necesar să se determine dacă aceasta este secundară unor boli care au afectat primitiv alte organe sau țesuri. Dacă această situație a fost exclusă, următorul pas este să se determine dacă procesul patologic implică neuronul motor periferic, joncțiunea neuromusculară sau mușchiul însuși. Tehnica cea mai valoroasă de obținere a informațiilor în diagnosticul neurogen/miogen, pe deoparte, și în stabilirea suferinței miogene specifice, pe de altă parte, este electromiografia; acestei metode i se adaugă tehnici biochimice speciale pentru măsurarea enzimelor serice, biopsia musculară și studii ale recombinării ADN.

## Diagnosticul biochimic

În diagnosticul miopatiilor endocrine sunt necesare teste endocrinologice de laborator. În paraliziile periodice este necesară măsurătoarea repetată a potasemiei și manevre cunoscute că precipită atacurile (în scop diagnostic); sunt cazuri în care trebuie măsurate cantitățile urinare de sodiu și potasiu eliminate pe unitate



de timp și chiar stabilirea balanței sodiu/potasiu urinar. La pacienții cu dureri musculare generalizate și forță musculară scăzută, trebuie căutată mioglobina în urină iar la cei cu dureri musculare după efort este necesar să se excludă unele forme de glicogenopatii prin măsurarea lactatului din sângele venos, după o perioadă de efort local în condiții de ischemie (sânge recoltat distal de manșeta tensiometrului). Ulterior, pot fi necesare măsurători ale fosforilazei, ale altor enzime glicolitice și ale deaminazei AMP prin biopsie musculară. Identificarea altor glicogenopatii cu implicare musculară care nu determină apariția unor dureri musculare la efort se poate face prin măsurători ale conținutului total de glicogen din mușchi și ale altor enzime cum ar fi maltaza acidă. În mod similar, în miopatiile cu acumulare de grăsimi, poate fi necesară măsurarea lipidelor musculare totale, a acizilor grași, a carnitinei sau a unor enzime specifice cum ar fi carnitin-palmitil transferaza. Miopatiile mitocondriale sunt atât de complexe încât uneori pentru diagnosticul lor sunt necesare multe tehnici biochimice sofisticate (a se vedea mai jos).

În multe forme de boli musculare pot apărea hiper- sau hipocreatinurii, dar de multe ori ele nu au specificitate ca, de exemplu, în aminoacidurii. Aldolaza serică și transaminazele pot fi substanțial crescute în diverse forme de miopatii, dar cea mai utilă

măsurătoare enzimatică din ser în diagnosticul acestor boli este indiscutabil cea a creatinkinazei (CK), cu valori normale  $< 75 \text{ u.l.}$ . În distrofie musculară de tip Duchenne, la cazurile preclinice sau precoce se pot găsi valori ale CK de 300 de ori mai mari; modificări tot atât de mari pot fi întâlnite în polimiozitele acute sau subacute. Valori nu chiar atât de mari apar în forme de miopatii mai puțin dureroase și în forme mai benigne de distrofii musculare. În unele miopatii metabolice sau endocrine și în miopatiile congenitale benigne, nivelul seric al CK este deseori normal, la fel cum este și în cazul bolii neuronului motor. Totuși, în atrofiile musculare spinale cronice (cum ar fi sindromul Kugelberg - Welander) și în unele cazuri de boală a neuronului motor, procesele continue și repetate de denervare și de renerare a fibrelor musculare combinate cu traumatismele prin cădere datorate mușchilor a căror forță este slabă, pot produce deseori creșteri considerabile ale CK. Aceleași procese pot determina și apariția unor potențiale miopatice la examenul EMG în diferite arii ale mușchilor parțial denervați precum și aspecte sugestive pentru miopatie din anumite zone ale biopsiei musculare; toate aceste date luate împreună pot conduce la un diagnostic greșit, de miopatie, la o boală neurogenă.

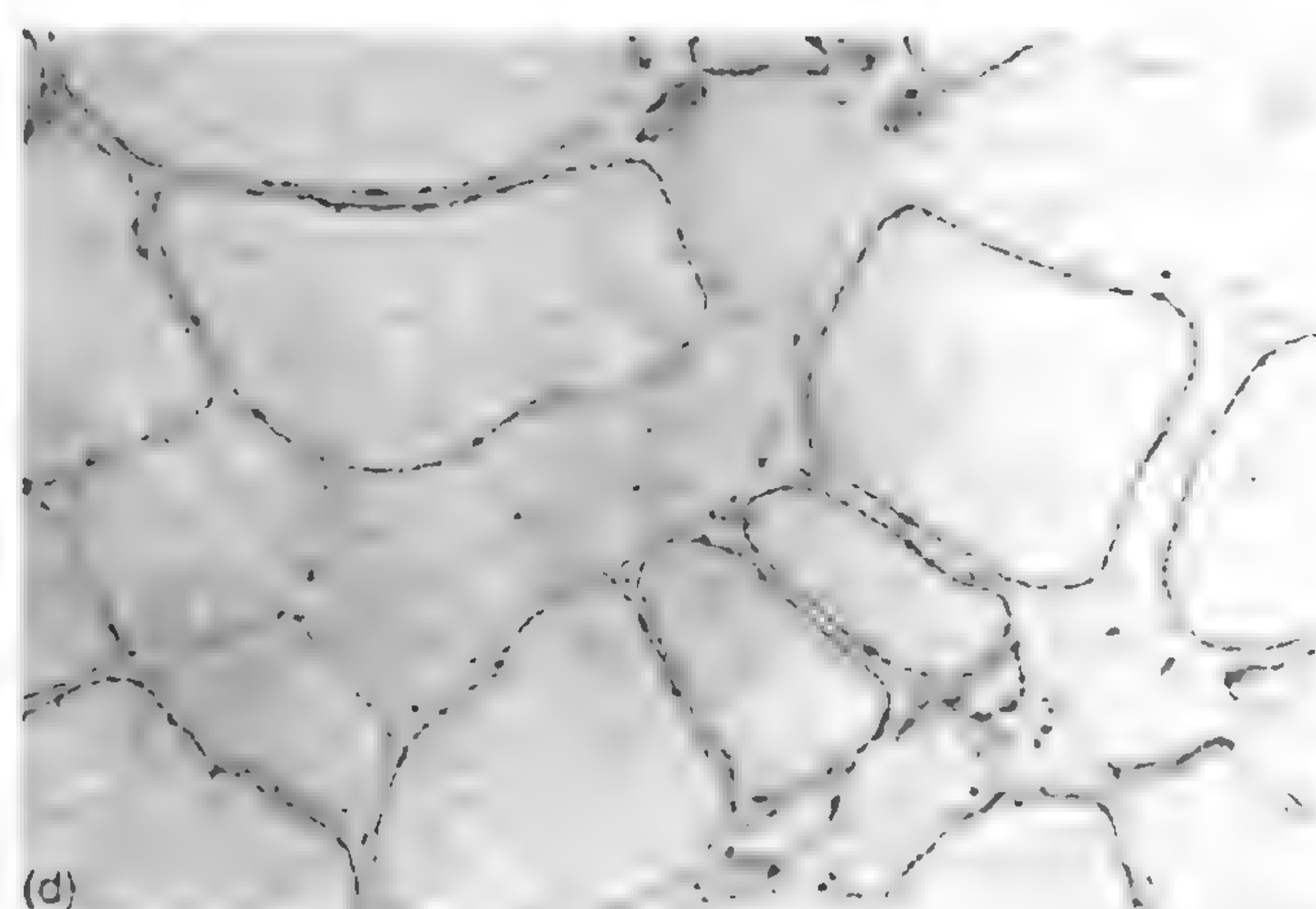
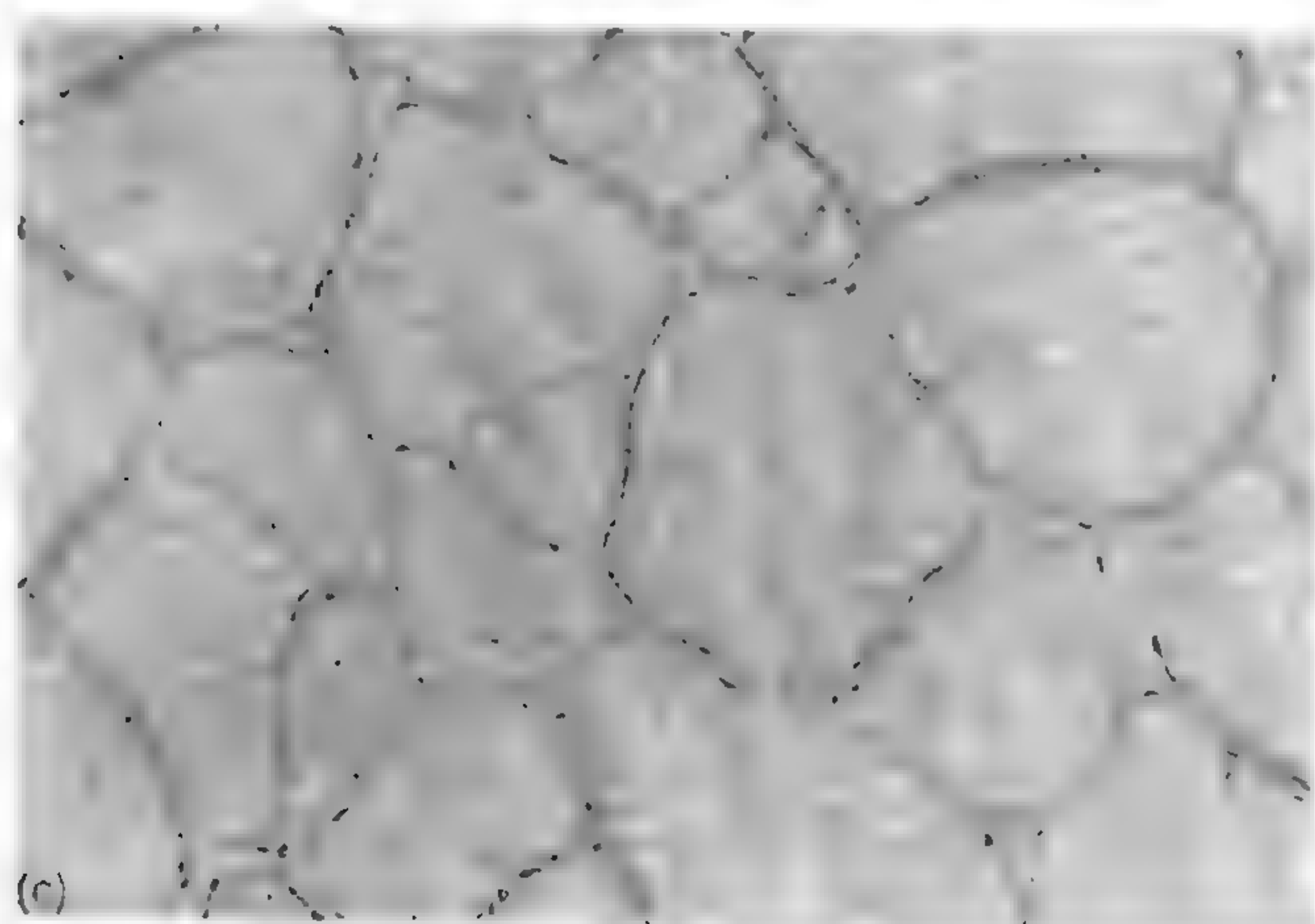
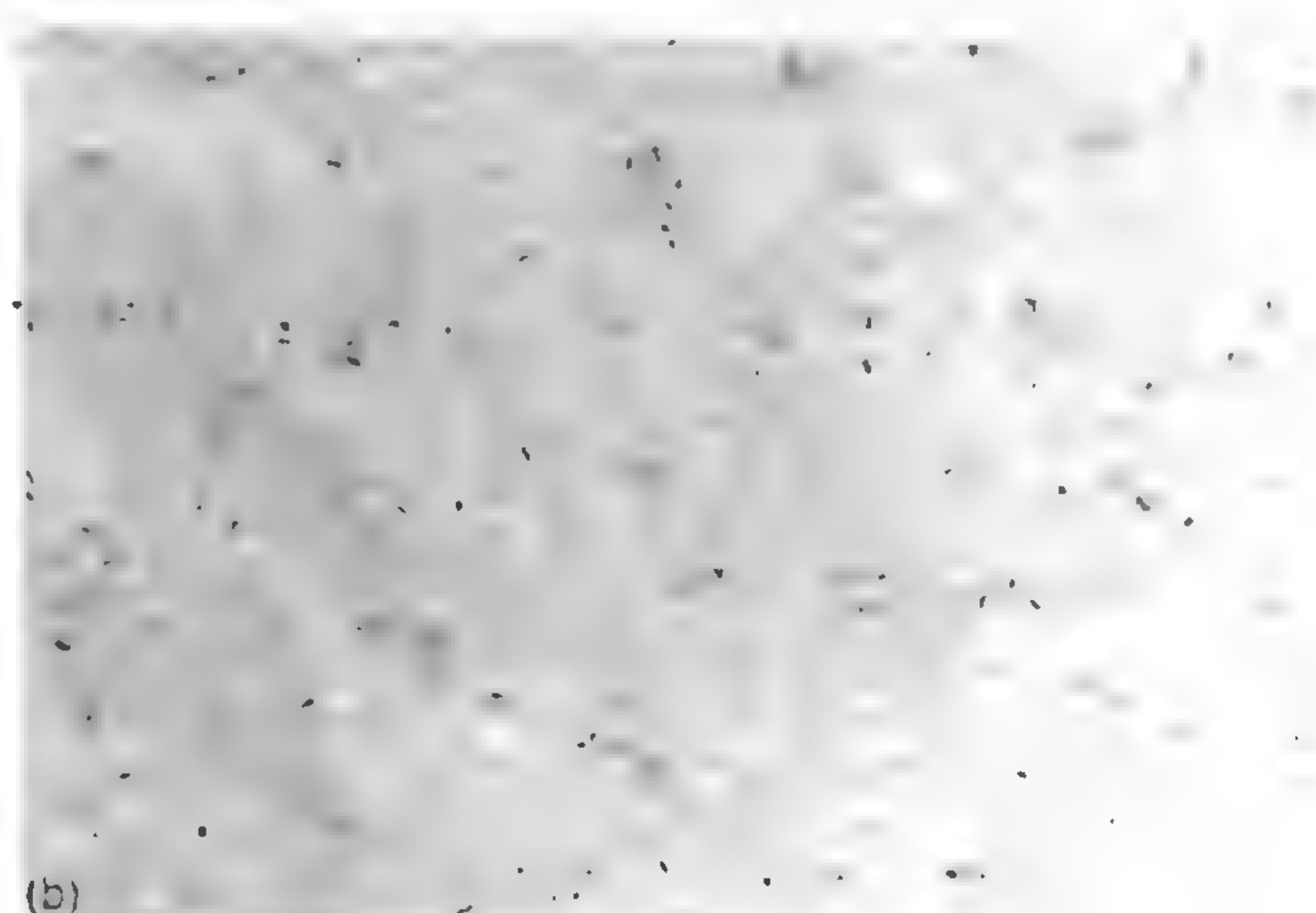
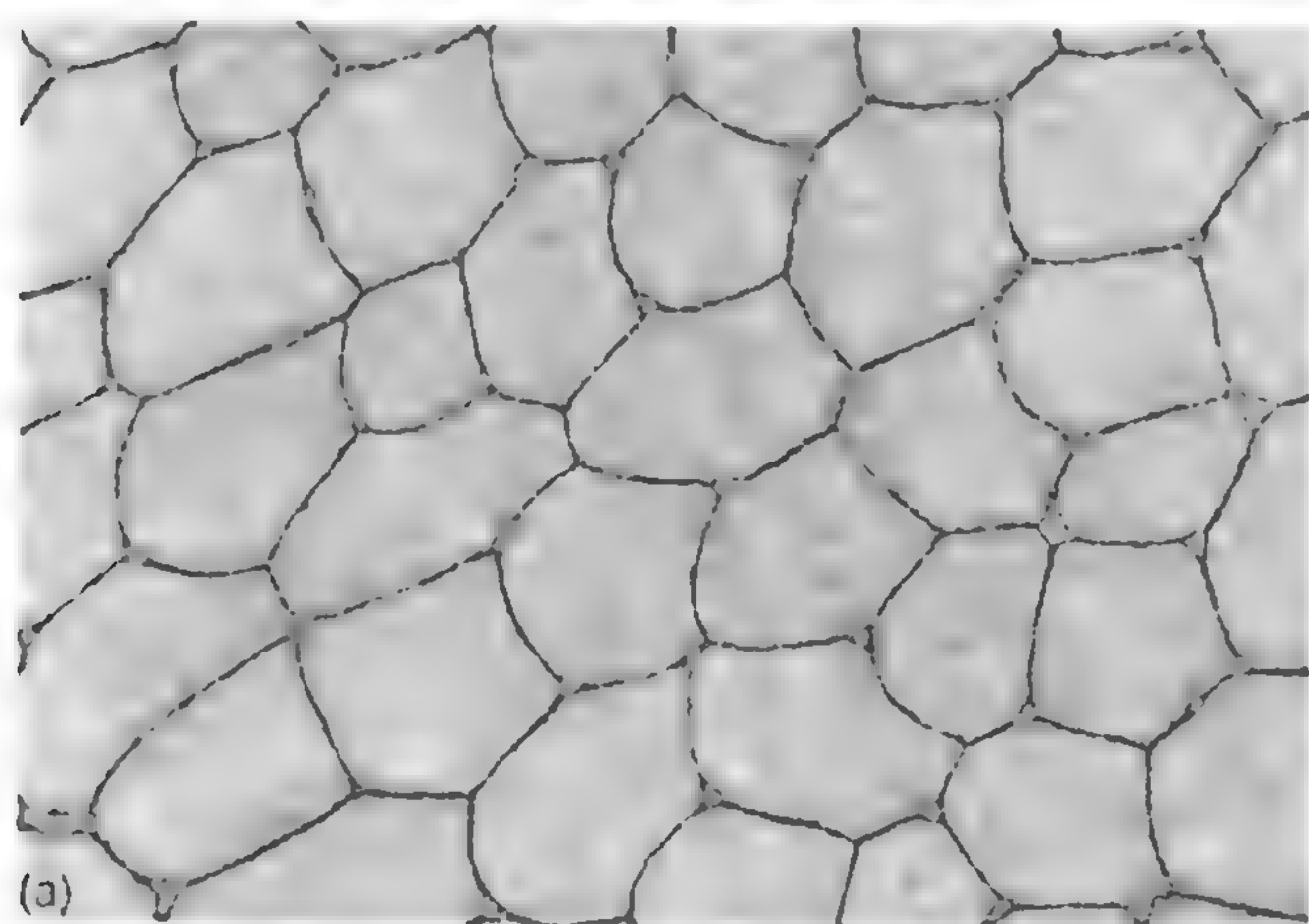


Fig. 22.5. Marcarea imună a distrofinei pe secțiuni de țesut folosind anticorpi monoclonali (Dy 4 6D3). Vizualizarea este realizată prin tehnica imunoperoxidazei indirecte cu o contracolorare cu hematoxilina: *a* – mușchi scheletici de la un adult normal care arată clar marcarea imună la periferia tuturor fibrelor musculare; *b* – distrofie musculară Duchenne la un pacient de 5 ani care arată lipsa completă de marcarea a distrofinei; *c* – distrofie musculară Becker la un pacient de 17 ani care arată scăderea uniformă a marcării distrofinei precum și unele variații ale marcării de la fibră la fibră; *d* – purtător sănătos de distrofie musculară Duchenne care arată fibre „negative” și „pozitive” pentru marcarea distrofinei, precum și fibre marcate intermediar. Mărituri  $\times 250$  (oferită de Dr. Louise Nicholson și reprodusă de Walton, 1993, cu permisiune).



### Biopsia musculară

În timp ce cu ajutorul studiului secțiunilor prin mușchiul obținut din biopsia musculară este posibil să se facă diferențierea între atrofiile musculare secundare denervării și cele din miopatiile primitive, diagnosticul diferențial dintre diferitele forme de miopatii este mult mai puțin exact. Tehnicile moderne care includ colorarea intravitală a plăcilor neuromusculare, histochimia, imunochimia și microscopia electronică au adăugat precizie diagnosticului histologic. Astfel, grupările pe tipuri de fibre (grupe mari de fibre histochimic uniforme) sunt o trăsătură diagnostică pentru atrofia cronică prin denervare (fig. 22.4). Trăsăturile histologice ale distrofiilor musculare sunt monotone, variind doar gradul de severitate de la o formă de boală la alta. Aspectele obișnuite sunt variația remarcabilă a mărimii fibrelor, unele din ele despicate, cu nucleii sarcolemali migrați central, atrofii parțiale ale fibrelor musculare, nucleii dispuși în lanțuri, arii segmentare cu necroză fibrilară unde se observă fagocitoză și sarcoplasmă necrozată, bazofilie sarcoplasmatică precum și mărirea nucleilor sarcolemali care conțin un număr sporit de nucleoli (ceea ce indică regenerarea); există infiltrate grase și conjunctive printre fibrele musculare. În polimiozitele cronice sau subacute, modificările pot fi asemănătoare, dar semnele de distrugere și de reparare ale fibrelor (necroză, fagocitoză, regenerare) sunt mai evidente și mai extinse; în plus, există infiltrate inflamatorii perivascularare sau interstițiale cu prezență de limfocite și celule plasmatiche. În dermatomiozite există deseori mai puțină necroză de fibre dar atrofia perifasciculară de fibre și aspectele de vasculită sunt mai des întâlnite. Limforagiile perivascularare sunt observate în miastenia gravis și în miopatia tireotoxică deși, în general, modificările histologice din miopatiile endocrine nu sunt specifice. În distrofia miotonică se pot observa inelele striate (*ringbinden*) constituite din miofibrile striate dispuse transversal și circular, înconjurând un mănunchi de fibre normal dispuse, longitudinal; se mai pot observa lanțuri nucleare proeminente în interiorul fibrelor și mase periferice de sarcoplasmă colorate omogen și palid (mase sarcoplasmice). Nici aceste modificări ale sarcoplasmei nu sunt specifice; ele pot fi prezente în mixedemul cu simptome musculare.

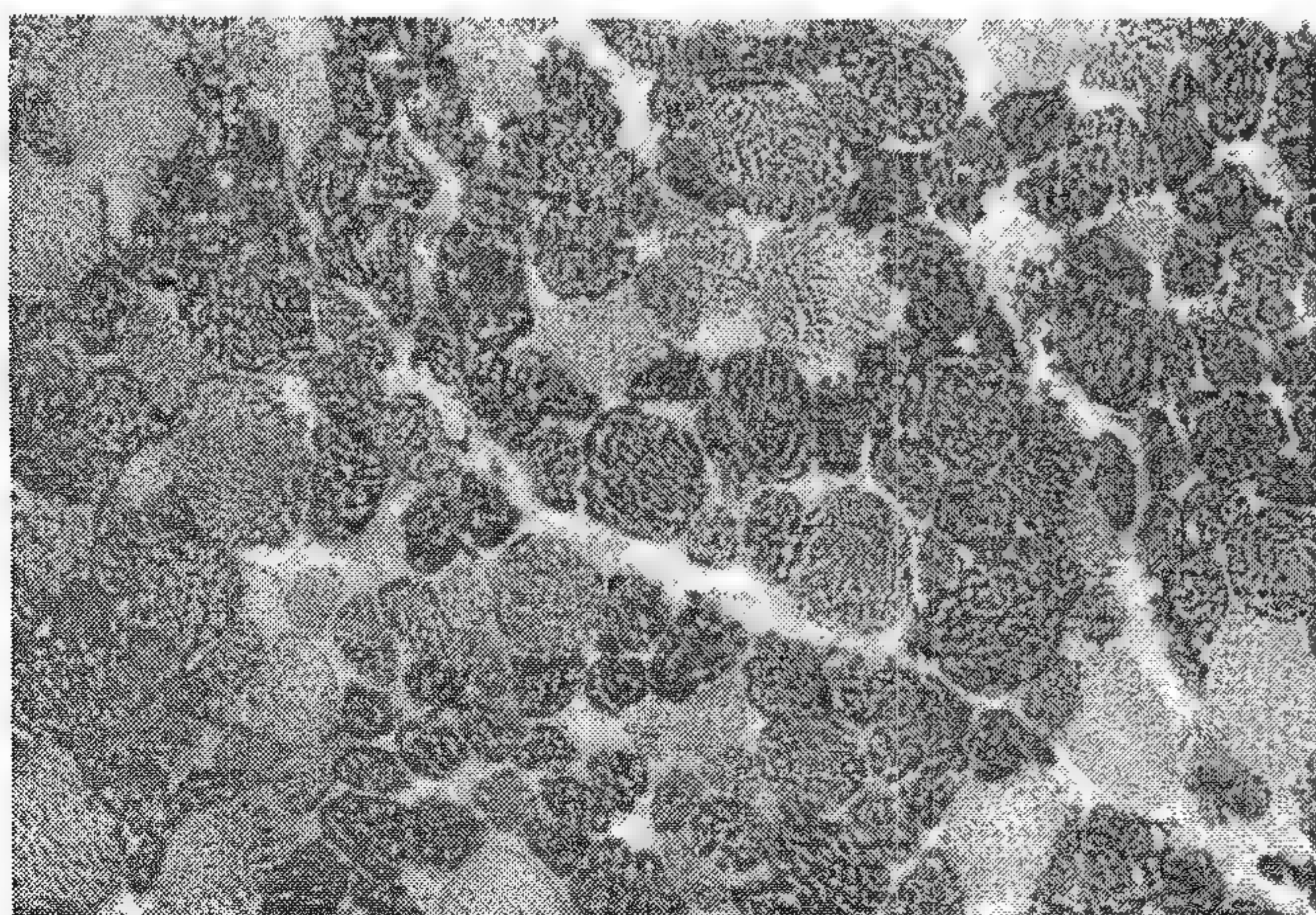


Fig. 22.6. Secțiune transversală a unui mușchi de la un pacient cu deficiență de carnitină, colorat cu Sudan Black B. Acumularea masivă de grăsimi neutre este evidentă mai ales în fibrele de tip 1, mărime x 196.

Tehnicile de imunocitochimie care folosesc colorarea anticorpilor monoclonali în scopul localizării unor proteine specifice ca distrofina (total absentă în distrofia Duchenne, parțial prezentă în varietatea Becker și la purtătorii sănătoși Duchenne), au mărit precizia diagnostică (fig. 22.5) ca și tehnicile de colorare pentru enzimele specifice ca citocrom - oxidaza, deficientă în unele cazuri de miopatie mitocondrială. Tot cu colorații adecvate se pot identifica subtipuri de limfocite T infiltrate în țesutul muscular.

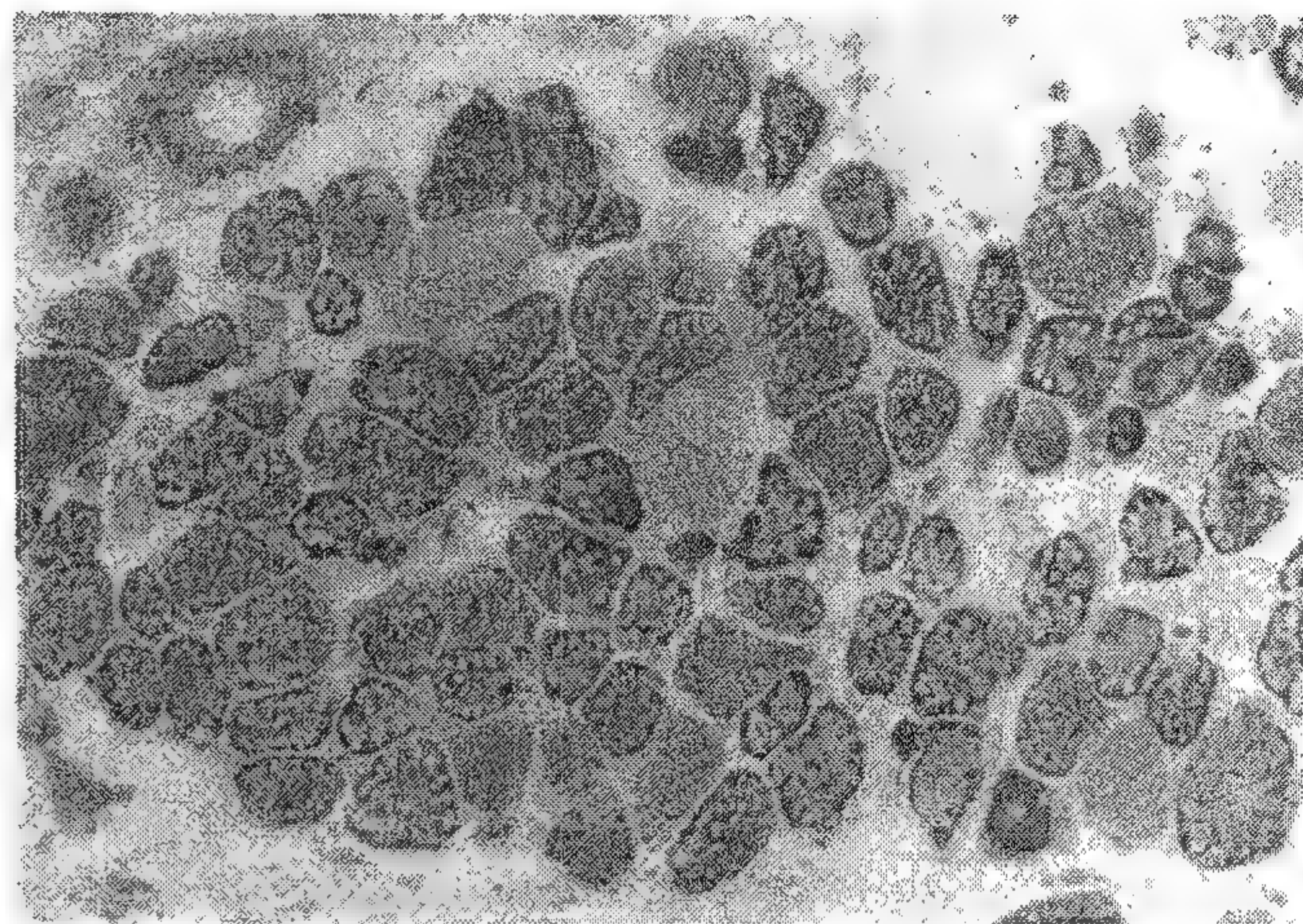


Fig. 22.7. Secțiune transversală a unui mușchi scheletic de la un pacient cu miopatie mitocondrială colorată pentru reacția NADH - TR. Fibrele de tip 1 sunt închis colorate și au aspectul tipic reticulat sau rugos (așa - numitele „ragged-red fibres”); se observă și anomaliile mitocondriale care în multe din fibre apar în profunzimea sarcolemei. Mărime x 384 (oferită de Dr. Margaret Johnson).

Modificările vacuolare cu largă răspândire din fibrele musculare sunt indicative pentru anomalii metabolice de stocare și sunt, în mod particular, frecvente în bolile cu stocare de glicogen. Colorațiile pentru glicogen (colorația PAS) înainte sau după digestia diastazei sunt de ajutor pentru identificarea materialului stocat. În mod similar, colorațiile pentru lipide neutre ca Oil Red O sau Sudan Black B identifică stocarea anormală de grăsimi cum se întâmplă în miopatia prin deficiență de carnitină (fig. 22.6). Pe secțiunile la gheață, colorate pentru enzime oxidative ca NADH - diaforaza, inelele sau grămăjoarele rotunde închise la culoare de la periferia fibrelor musculare tip 1 indică mitocondriile anormale; arhitectura internă deranjată a fibrelor este de asemenea vizibilă (aspectul denumit „ragged - red fibers”: fibre roșii rugoase) - fig. 22.7; mitocondriile anormale sunt observabile cu claritate în secțiuni examinate cu ajutorul microscopului electronic (fig. 22.8). Tot la microscopul electronic au fost identificate vacuole „înramate” sau „cu margine”, care apar în miozitele cu incluziuni corpusculare și într-o formă rară de miopatie distală. Vacuolizări mai puțin dense sunt deseori văzute în prelevările de mușchi de la pacienții cu paralizii periodice în plin atac. În unele miopatii congenitale benigne și neevolutive descrise recent sunt necesare colorații speciale pentru a scoate în evidență anomalii morfologice specifice; acestea vor fi menționate în secțiunile următoare corespunzătoare.



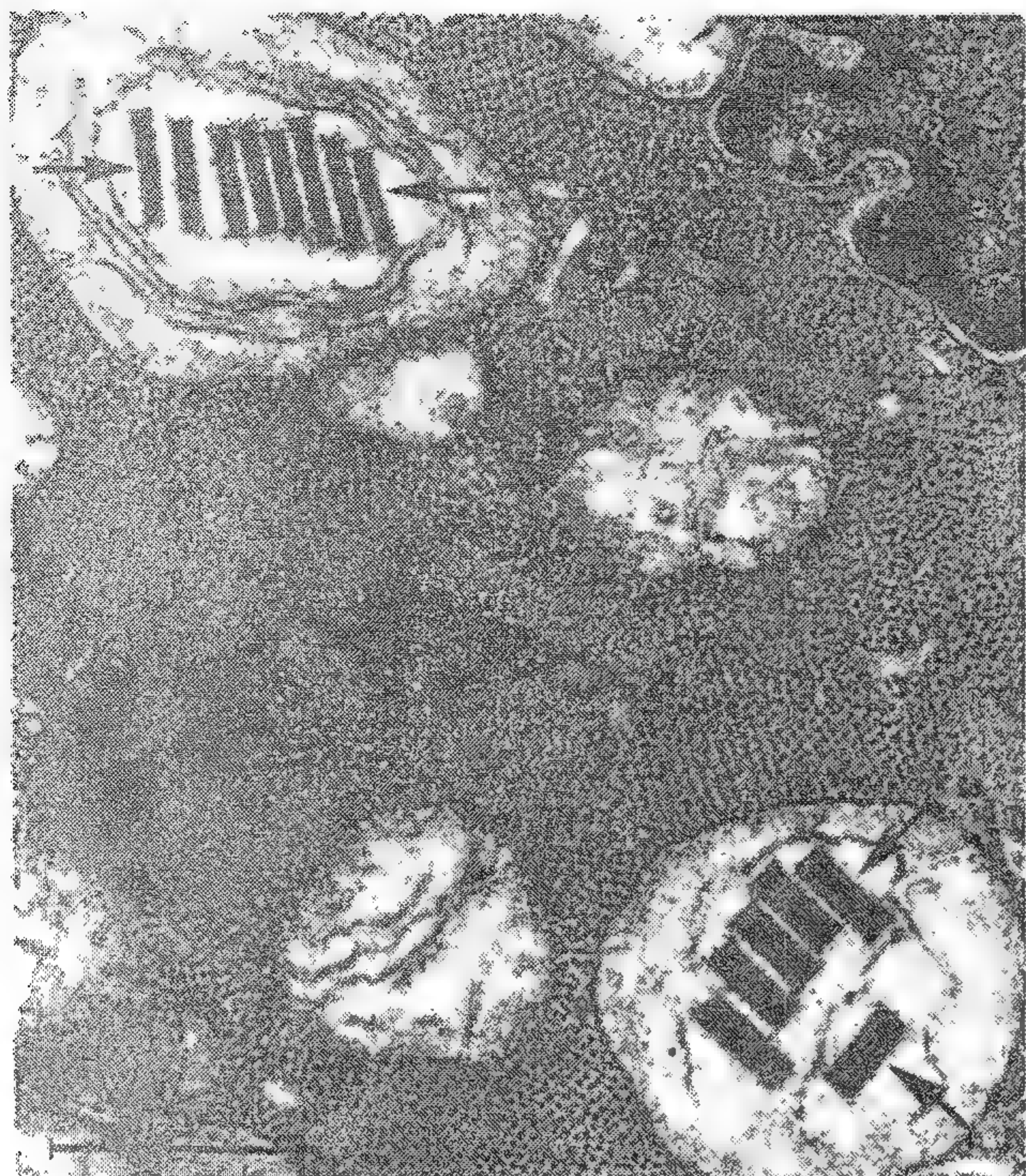


Fig. 22.8. Secțiune transversală a unui mușchi cvadriceps de la un pacient cu miopatie mitocondrială care ilustrează raze de incluziuni paracristaline dintr-o mitocondrie afectată. Măsura de jos stânga = 1  $\mu$ m (oferită de Dr. Michael Cullen).

## Bibliografie

- Dale, H. (1934). *Chemical transmission of the effects of nerve impulses*. În: *British Medical Journal*, **ii**, 835–837.
- Huxley, H.E. and Hanson, J. (1960). *The structure and function of muscle*, Vol. 1 (ed. G.H. Bourne). În: Academic Press, New York.
- Landon, D.N. (1992). *Skeletal muscle - normal morphology, development and innervation*. În: *Skeletal muscle pathology*, 2nd (ed. F.L. Mastaglia and Lord Walton of Detchant), pp. 1-94. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Taylor, D.J., et al. (1988).  $Ca^{2+}$  - ATPase deficiency in a patient with an exertional muscle pain syndrome. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and psychiatry*, **51**, 1425 – 33.
- Walton, J.N. (1981). *Diffuse exercise-induced muscle pain of undetermined cause relieved verapamil*. În: *Lancet*, **i**, 993.
- Walton, J.N. (Sir John) (1987). *Introduction to clinical neuroscience*, 2nd edn. În: Baillière Tindall, London. edn.
- Walton, J.N., et al. (1993). *Discorders of function in the light of anatomy and physiology*. În: *Brain's diseases of the nervous system*, 10th edn. pp. 28-32. Oxford University Press.
- Walton, J.N. and Mastaglia, F.L. (1980). *The molecular basis of muscle disease*. În: *The molecular basis of neuropathology* (ed. R.H.S. Thompson and A.N. Davison). Edward Arnold, London.
- Wray, D. (1994). *Neuromuscular transmission*. În: *Disorders of voluntary muscle*, 6th edn. (ed. Lord Walton of Detchant), pp. 139-78. Churchill Livingstone, Edinburgh.

## 22.2. Distrofiile musculare

Distrofiile musculare pot fi definite ca miopatii degenerative primare cu determinare genetică; unele miopatii mai rare sunt tot genetic determinate, dar nu sunt considerate distrofii musculare în toată accepțiunea acestui termen și acestea vor fi descrise mai jos.

### Clasificare

Clasificarea este singurul ghid sigur pentru aprecieri prognostice și sfat genetic; cea mai satisfăcătoare clasificare clinicogenetică a distrofiilor musculare „pure”, bazată pe cunoștințele curente, este prezentată în continuare.

- 1) Distrofii musculare legate de cromozomul X:
  - a) severă (Duchenne);
  - b) benignă (Becker);
  - c) benignă cu contracturi precoce (Emery–Dreifuss);
  - d) benignă cu acantocite (Sindromul McLeod);
  - e) scapuloperoneală (rară).
- 2) Distrofii musculare autosomal recesive:
  - a) forma centurilor (de obicei scapulohumerală, rar pelvifemurală);
  - b) tipul infantil, asemănător cu Duchenne;
  - c) tipul distal;
  - d) distrofia musculară congenitală.
- 3) Distrofii musculare autosomal dominante:
  - a) facioscapulohumerală;
  - b) scapuloperonieră;
  - c) proximală (a centurilor) tardivă;
  - d) benignă cu debut precoce și contracturi (Bethlem? Emery – Dreifuss?);
  - e) distală;
  - f) oculară;
  - g) oculofaringiană.

Deși această clasificare este cuprinzătoare, apar cazuri dificil de încadrat în vreunul din tipurile de mai sus.

### Etiologie

Astăzi, există dovezi clare ca în distrofia Duchenne membrana plasmatică a fibrei musculare permite pătrunderea necontrolată a ionilor de calciu. Aceasta produce arii de hipercontractii miofibrilare și acțiunea protezelor neutre activate de calciu care, la rândul lor, produc necroza fibrelor musculare. Gena responsabilă pentru distrofia Duchenne a fost izolată în 1987 în porțiunea Xp 21 a cromozomului X. Este una dintre cele mai mari gene cunoscute în genetica umană, având o lungime de aproape două megabaze. Genele pentru distrofiile Duchenne și Becker sunt alelice. Expresia lor clinică depinde, cel puțin în parte, de numărul și de extinderea deteriorărilor din genă. Totuși, unii pacienți cu distrofie Duchenne nu au deteriorări în genă și la ei se presupune că ar exista o mutație punctuală. Identificarea genei a condus la izolarea lipsei produsului genei, o proteină numită distrofina care este total absentă în aproape toate cazurile de distrofie Duchenne și foarte redusă la cei cu varietate Becker. Distrofina este un component structural vital al membranei fibrei musculare scheletice; absența sau deficiența sa determină incompetența funcțională a membranei plasmactice, ceea ce conduce la procesul de distrugere a fibrelor amintit mai sus. Astăzi se știe că gena



responsabilă pentru distrofia musculară X - legată Emery-Dreifuss este localizată pe partea distală a brațului lung al cromozomului X (X<sub>q</sub>28), cea responsabilă pentru distrofia facioscapulohumerală a fost identificată pe cromozomul 4, cea responsabilă pentru distrofia forma centurilor pe cromozomul 15 iar cea a distrofiei miotonice pe cromozomul 19; continuă în permanență să apară noi date despre lipsuri sau defecte genice în alte tipuri de distrofii musculare, ceea ce determină îmbogățirea informațiilor despre patogeniza acestor boli.

Distrofiile musculare sunt boli oarecum rare dar apar pretutindeni și afectează toate rasele; tipul Duchenne este cel mai frecvent cu o incidență de 13 - 39 la 100 000 de nașteri normale. Prevalența a fost estimată la 2,48 la 100 000, iar pentru forma Becker la 2,38 la 100 000 (acești pacienți trăiesc mult mai mult - incidența cumulativă la naștere în cea de a doua condiție - Becker - este de 1/3 față de prima - Duchenne -). Unele variante ale bolii sunt mai frecvente în anumite părți ale lumii comparativ cu altele (a se vedea mai jos).

## Anatomie patologică

Modificările au fost schițate în secțiunea despre biopsia musculară. Trăsătura histologică patognomonică a distrofiei Duchenne precoce este că pe secțiuni transversale ale mușchiului colorate cu hematoxină - eosină apar fibre hialinizate opace, dispersate (datorate hipercontractiei miofibrilare descrise mai sus). Alte trăsături distrofice care includ necroza segmentară, regenerarea și, ca un corolar, variabilitatea în mărimea fibrelor etc. sunt mai puțin evidente la început dar apar în evoluția bolii ca și în alte forme de distrofii. Din motive încă neclare, infiltratele celulare perivascularare nu sunt rare în varietatea facioscapulohumerală. În distrofia Duchenne și, într-o mai mare măsură în varietatea Fukuyama a distrofiei congenitale, se întâlnesc forme variate de disgenezie cerebrală, în timp ce în distrofia miotonică este obișnuit un oarecare grad de atrofie corticală cu dilatație ventriculară.

## Electromiografia

(a se vedea și secțiunea 2.5)

Aceasta evidențiază activitatea musculară voluntară caracteristică oricărei forme de miopatie; activitatea spontană este de obicei absentă dacă mușchiul este relaxat, deși ocazional pot apărea potențialele de fibrilație spontane și unde ascuțite pozitive, mai ale în cazurile rapid evolutive.

## Simptome și semne

Simptomele și semnele bolii depind de mușchii implicați inițial în procesul patologic și de evoluție. Slăbiciunea centurii pelviene determină încetinire mersului, imposibilitatea fugii, căderi frecvente, dificultăți în urcarea scărilor, în ridicarea de jos și, uneori, accentuarea lordozei lombare și mers clătinat. Cățărutul pe propriile picioare la ridicarea de la podea (semnul Gowers) este caracteristic dar nespecific pentru că apare în orice tulburare în care centura pelvină este slabă. Implicarea centurii scapulare dă o aparență de moliciune și tendința de proeminență a scapulelor la abducția brațelor. Mulți pacienți folosesc un truc pentru a ridica o mână la nivelul feței sau capului prin susținerea cotului cu cealaltă

mână. Scăderea de forță la musculatura facială, ca în distrofia facioscapulohumerală, determină inabilitatea de a fluiera, de a mișca buzele în diverse grimase sau de a închide ochii. Afectarea distală de la nivelul extremităților (ca în varietatea distală) determină scăderea de forță la strângerea mâinii și a mișcărilor degetelor și apariția aspectului de picior căzut. Contracturile sunt obișnuite în toate formele de distrofii aflate în stadii evolutive avansate, dar sunt văzute mai ales în tipul Duchenne. Ele sunt datorate scăderii forței în mușchii ai căror antagoniști rămân puternici; deformitatea în echinovarus al piciorului este văzută în cazuri avansate de distrofie Duchenne, ceea ce determină pacientul să meargă pe vârfuri; în acest caz mușchiul tibial anterior este slab în timp ce mușchii posteriori ai gambei rămân puternici. Contracturile sunt accentuate de factori posturali, mai ales la pacienții dependenți de scaunul pe roți; la aceștia, bicepsii și mușchii posteriori ai coapsei se scurtează. Cea mai importantă trăsătură clinică a tuturor formelor de distrofie este că mușchii sunt afectați selectiv. Deși există diferențe în modelul afectărilor musculare la diferite subvarietăți, cel mai des afectați la nivelul membrului superior sunt dințatul, pectoralii, bicepsul și brahioradialul care sunt slabi și atrofici, în timp ce deltoidul și tricepsul rămân relativ neafectați. La membrul inferior, cvadricepsul și tibialul anterior sunt primii afectați, în timp ce loja posterioară a gambei rămâne îndemnă; în forma centurilor, musculatura coapsei este deseori afectată în întregul ei.

## Tipul Duchenne sever X - legat

Deși această suferință este datorată unei gene recisive X-legate, aproape jumătate dintre băieții afectați sunt cazuri sporadice și în aproape o treime din cazuri se presupune că boala apare ca rezultat ale unei noi mutații care are loc în celulele ovariene ale mamei sau bunicii materneli.

De obicei, boala apare spre sfârșitul celui de al treilea an de viață cu încetinirea mersului, căderi frecvente și cu dificultăți în urcarea scărilor. Totuși, biopsia musculară obținută în primele săptămâni după naștere la cazurile preclinice (estimarea CK serice la naștere, frați cu boala clinică sau preclinică) arată că boala este activă chiar la naștere și mulți copii afectați deprind târziu mersul (la 18 luni sau mai târziu). Fără îndoială că simptomele și semnele precoce, chiar dacă sunt ușor recunoscute de părinți care le-au observat la proprii copii mai mari, sunt foarte greu de decelat de către medic. Este important să se ia în considerație posibilitatea apariției acestei boli la un băiat cu mers întârziat sau cu dificultăți la mers, când măsurarea CK serice este disponibilă și pozitivă. Hipertrofia mușchilor gambei și uneori a cvadricepsilor și deltoidilor apare în 90 % din cazuri într-un anumit stadiu de boală, după care se estompează. Acest fenomen deseori numit pseudo-hipertrofie este cel mai des datorat adevăratei hipertrofii a fibrelor musculare neafectate. Majoritatea pacienților evoluează lent spre deteriorare, devenind incapabili de a merge pe la vârsta de 10 ani, existând o perioadă de aparentă ameliorare între 5 și 8 ani, când rata deteriorării este mascată de procesul normal de dezvoltare musculară. Când băiatul bolnav devine dependent de scaunul cu roți, apar deformări scheletice progresive și atrofii. Moartea se produce prin inanție, infecții respiratorii sau insuficiență cardiacă. Dacă îngrijirea este bună și ea include prevenirea scoliozei și tratamentul precoce al complicațiilor, inclusiv asistarea respiratorie cu controlul cronic al ventilației alveolare la cazurile care necesită aceasta, mulți suferinzi pot supraviețui până în decada a treia de viață. Unii pacienți slăbesc iar alții devin obezi; uneori se poate observa macroglosie și/sau absența unor dinți incisivi.



Coeficientul de inteligență este cu cel puțin 10 % mai scăzut decât într-un grup de control comparabil ca vârstă și sex. Atrofia scheletică poate afecta oasele lungi care se pot fractura la traumatisme minime. Afectarea miocardului este invariabilă, deși inițial nedecelabilă clinic; ECG arată în mod tipic unde R înalte în deviațiile precordiale drepte și unde Q adânci în derivațiile membrelor și în precordialele stângi.

### Tipul benign X - legat (Becker)

În această boală, debutul are loc între 5 și 25 de ani; ea poate fi transmisă de bărbați afectați prin fiice purtătoare la nepoți. Deseori există o fază inițială de hipertrofie musculară generalizată înaintea apariției scăderii de forță și a atrofiilor din musculatura centurilor, inițial pelvină, apoi și cea scapulară. Mulți pacienți nu mai pot merge după 25 de ani (sau mai mulți) de la debut. Interesarea cardiacă este în general absentă, contracturile și deformările scheletice apar târziu și mulți pacienți, deși sever handicapați, supraviețuiesc până la o vârstă normală.

### Tipul Emery - Dreifuss

Această distrofie musculară X-legată este datorată unei gene localizate pe regiunea X<sub>q</sub> 28 a brațului lung al cromozomului X, legată de gena Factorului VIII. Slăbiciunea musculară și atrofiile au o distribuție predominantă humeroperoneală; debutul lor se produce la vârsta de 5 - 15 ani, progresia bolii este lentă, dar cu apariția precoce a contracturilor (mai ales la nivelul cefei, genunchilor și a gleznelor) și a implicării cardiace care determină anomalii de conducere, mulți dintre pacienți necesitând instalarea unui *pace-maker*.

### Tipul scapuloperonier X- legat

Deși atrofia musculară scapuloperonieră este în mod obișnuit mai de grabă neurogenă decât miogenă și mai des cu transmisie dominantă decât X-legată, au fost familii în care s-a descris această miopatie X-legată. Condiția se aseamănă cu varietatea Emery - Dreifuss, dar cu certitudine că acestea sunt două boli diferite.

### Miopatia McLeod

Această rară tulburare X-legată a sistemului antigen eritrocitar Kell care produce acantocitoză se datorează unei gene de pe brațul scurt al cromozomului X. Indivizii afectați au creșterea CK serice și o miopatie nespecifică subclinică cu modificări histologice în mușchiul biopsiat care amintește oarecum de cele din distrofia musculară.

### Screeningul neonatal

Prin utilizarea tehnicii luciferazei pentru estimarea CK serice folosind o singură picătură de sânge pe o hârtie de filtru, a devenit posibil să se identifice la naștere (cu confirmarea ulterioară din sânge venos) băieții nou-născuți care vor dezvolta ulterior distrofie musculară Duchenne. Acest test simplu și performant permite identificarea preclinică a bolii și practic poate duce la o prevenire a nașterilor ulterioare de băieți afectați precum și la

stabilirea unui diagnostic precoce, cu speranța că terapia genei (a se vedea mai jos) va deveni curând disponibilă. Observațiile de până acum sugerează că majoritatea mamelor ar vrea să știe după naștere dacă copilul lor va dezvolta o boală cu handicap sau nu.

## Dezvoltări ale geneticii moleculare, detecția purtătorilor, diagnosticul prenatal și cercetări pe embrioni

În familiile în care se știe că a fost transmisă gena pentru distrofiile Duchenne sau Becker, orice soră a unui băiat distrofic are 50 % șansa să fie purtătoare; dacă ea este purtătoare, 50 % din băieții ei vor fi afectați de boală iar 50 % din fetele ei vor fi de asemenea purtătoare. În familiile în care un caz izolat este prezumat a fi urmarea unei noi mutații, probabilitatea statutului de purtător sănătos a surorii unui băiat distrofic este mult mai mică și a diferi, desigur, dacă mutația s-a produs în ovarul mamei sau bunicii sale (în acest din urmă caz mama sa ar fi purtătoare). Unele purtătoare sănătoase arată semne minore clinice, biochimice și histologice de distrofie musculară. La altele (purtătoare manifeste) aceste semne sunt mai severe. Faptul se datorează lyonizării inegale a cromozomului X.

Mulți ani, estimarea CK serice prin metoda Bayesiană cu scopul de a determina probabilitatea ca o femeie tânără să fie sau nu purtătoare a fost cea mai bună metodă de detectare a purtătorilor și totodată cea mai facilă de efectuat pe adolescente. Multe femei purtătoare astfel detectate se hotărâu să nu aibă copii; altele preferau avortul selectiv al fătului de sex masculin, identificat prin amniocenteză, la vârsta de aproximativ 14 săptămâni. Dar, situația s-a schimbat după descoperirea genei bolii Duchenne. Utilizarea unei tehnici ADN (*DNA restriction fragment length polymorphisms - RFLP*) legate de genă a făcut ca decelarea purtătorilor să se facă cu mare acuratețe în multe familii (cu un grad de siguranță de aproximativ 98 %). Totuși, folosirea probelor complementare ADN și relația în lanț a polimerazei detectează încă numai 65 % dintre mutații; analizele de *linkage* sunt utile numai în familiile cu purtători cunoscuți și nu în cele cu cazuri sporadice. Compararea anomaliilor distrofiei decelate prin imunofluorescență și analiza *immunoblot* cu colorarea distrofiei pe secțiuni din biopsii musculare (colorare care arată pătată, mozaică, la purtătorii manifesti) se dovedește a fi una din cele mai bune tehnici de detectare a purtătorilor.

După introducerea biopsiei de vilozități corionice ca metodă alternativă de stabilire a sexului fătului, o procedură posibil de efectuat la 8 - 9 săptămâni de la concepție și cu complicații mai reduse decât amniocenteza, diagnosticul prenatal la fetele masculine folosind RFLP devine posibil în vederea avortului selectiv al fătului masculin afectat. De o importanță chiar mai mare este următorul pasaj din legea despre „Fertilizarea umană și acțiuni asupra embrionilor umani” din Marea Britanie, adoptată în 1990, care permite experimente sub licență asupra preembrionilor în primele 14 zile după fertilizarea naturală sau după fertilizarea *in vitro* a ovulului femeii purtătoare cu sperma soțului; în cazul fertilizării *in vitro* se poate stabili un diagnostic la preimplantare. Aceasta va permite femeilor purtătoare de gene responsabile pentru distrofiile musculare Duchenne sau Becker să aibă copii sănătoși (băieți neafectați și/sau fete nepurtătoare).



### Distrofia musculară forma centurilor

Această formă de boală apare în mod egal la ambele sexe începând din a doua sau a treia decadă de viață dar, uneori, poate apărea și mai târziu. Este cea mai puțin definită dintre formele comune de distrofie musculară; există sugestii că multe cazuri sunt distrofii Becker, purtători manifestați de gene Duchenne sau bolnavi cu atrofie musculară spinală, polimiozită sau miopatii metabolice. Unii autori care preferă să folosească termenul de „sindrom al centurilor” se întreabă dacă o distrofie musculară forma centurilor există de fapt iar alții sugerează că această formă ar trebui împărțită în subvarietățile scapulohumerală și pelvifemurală. Cu certitudine, în multe cazuri și familii, boala este datorată unei gene autosomal recesive localizată recent pe cromozomul 15. Totuși, în familiile în care apar cazuri cu debut întârziat, moștenirea este în mod clar autosomal dominantă iar transmisia dominantă a fost găsită la o familie ai cărei bolnavi aveau vîrstă de debut tînără și dezvoltau precoce contracturi (așa- numită miopatie Bethlem) și deseori cu cardiomiopatie care amintește de cea observată în distrofia Emery - Dreifuss.

Situarea exactă a „sindromului de spate rigid” în care contracturile apar la indivizi de sex masculin cu vîrsta între 10 și 20 de ani, la nivelul mușchilor cefei, paraspinali și deseori la nivelul coatelor și genunchilor, indivizi la care există și semnele unei miopatii generalizate de gravitate medie este încă incertă. Situația rămîne deci confuză și va fi clarificată numai când va fi posibil să se dovedească că varietatea centurilor include una sau două sau mai multe entități diferite de boală.

În aproape jumătate din cazuri, slăbiciunea musculară începe la nivelul mușchilor centurii scapulare iar musculatura centurii pelvine poate să nu fie afectată mai mulți ani; în celelalte cazuri, musculatura centurii pelvine este prima implicată, boala afectând musculatura centurii scapulare după perioade de pînă la 10 ani. Creșterea în volum a musculaturii gambei nu este rară. Uneori scăderea de forță și atrofiile musculare nu sunt inițial simetrice și câte odată boala staționează pentru un timp dar, de obicei, pacienții sunt sever handicapați după 20 de ani de evoluție a acesteia.

Evoluția este în general mai bună la forma cu debut scapular. Contracturile și deformările scheletice apar târziu, dar au o progresie rapidă dacă pacientul devine dependent de scaunul cu rotile. Mulți bolnavi sunt sever handicapați la vîrste medii și mulți mor înainte de vîrsta normală de deces.

### Distrofia musculară a copilăriei cu transmisie autosomal recesivă

Existența acestei varietăți oarecum rare a fost confirmată de apariția ocazională la tinere fete a unei distrofii musculare care la o privire superficială semăna cu Duchenne; cazurile apăreau în familii în care consangvinitatea parentală sugera o modalitate de transmisie genetică autosomal recesivă. Această formă este clinic similară cu tipul Duchenne, dar mai benignă. De regulă, este mai benignă și decât forma adecvată de distrofie Duchenne care apare la fete cu translocarea cromozomală X<sub>p</sub>21. Această varietate de boală, rară în Marea Britanie și în America de Nord, este mult mai frecventă în Orientul Mijlociu și în Africa de Nord. Debutul poate să fie în al doilea an de viață, dar este cel mai frecvent între 6 și 10 ani; sunt cazuri rare cu debut tardiv, pînă la 14 ani. Evoluția bolii este relativ lentă și pacienții devin incapabili de a merge în a doua decadă de viață cu limite variind între 15 și 40 de ani. Modelul clinic al bolii este similar cu cel din boala Duchenne și cei mai mulți pacienți mor la vîrste medii.

### Distrofia musculară congenitală

Această boală rară se prezintă cu hipotonie musculară severă de la naștere, care este acompaniată de scădere de forță musculară și amiotrofii relativ nonprogresive. Mulți copii afectați au contracturi musculare întinse care sugerează artrogripoza congenitală multiplă. Uneori, scăderea forței musculare se accentuează rapid după naștere și boala se termină fatal în primul an de viață dar, în cele mai multe cazuri, această scădere de forță musculară nu este progresivă. Puțini dintre pacienții afectați sunt capabili să stea în șezut sau să se ridice neajutați și prognosticul este constant nefavorabil. Diagnosticul diferențial cu o atrofie spinală neuropatică este dificil și se bazează pe EMG, studiul enzimelor serice și biopsie musculară. Implicarea ocazională a unor rude confirmă că această boală rară poate fi datorată unei gene autosomal recesive. Ea poate fi diferențiată de miopatiile congenitale benigne, discutate mai jos, în primul rînd prin severitatea mai mare, iar în al doilea rînd prin faptul că la biopsia musculară apar modificări similare cu cele observate în alte forme de distrofie musculară.

Au fost identificate două subvarietăți relativ specifice. În varietatea hipotonă - sclerotică (sindromul Ullrich) există o miopatie congenitală nonprogresivă cu volum muscular armonios scăzut, contracturi proximale, hipotonie distală severă și hiperextensibilitate, cu respectarea musculaturii faciale, cu proeminența calcaneului, arc palatal înalt, hiperhidroză și inteligență normală. Varietatea Fukuyama este datorată unei gene autosomal recesive; este obișnuită în Japonia și mai rară în alte țări. Trăsăturile principale sunt distrofia musculară progresivă cu debut precoce la care se asociază retardul mental și epilepsia. Mușchiul este modificat ca în distrofia Duchenne; creierul este sediul a numeroase displazii cerebrale și cerebeloase, micropoligiriei, a numeroase fascicule aberante de fibre mielinizate; există o paloare a mielinei și glioză în substanța albă.

### Distrofia musculară facioscapulohumerală

Această varietate moștenită printr-un mecanism autosomal dominant și datorată unei gene de pe cromozomul 4 apare în mod egal la cele două sexe și poate să apară la orice vîrstă, din copilărie pînă în viața adultă, dar este mai frecvent observată în adolescență. Implicarea facială cu buzele țuguite („de tapir”) și dificultăți la închiderea ochilor este vizibilă de la început și este acompaniată de slăbiciunea mușchilor centurii scapulare cu scapule alate și pectorali atrofici. Hipertrofiile musculare sunt rare; la membrele inferioare mușchii anteroexterni ai gambei sunt de obicei primii implicați, determinând apariția aspectului de picior căzut bilateral. La mulți pacienți, evoluția este lungă, cu perioade de oprire aparentă a acesteia, așa încât contracturile și deformările scheletice apar târziu. Totuși, uneori, evoluția este mai rapidă și apare precoce o hiperlordoză lombară. În alte cazuri boala este abortivă și, odată ce anumiți mușchi au fost afectați, extinderea la alții încetează. Mulți indivizi afectați supraviețuiesc și rămân activi pînă la vîrste normale. Miocardul nu este afectat iar inteligența este în limite normale. Ca și în distrofia musculară forma centurilor, este clar că, în unele cazuri rare cu un sindrom clinic atipic, procesul patologic este mai de grabă neuropatic (atrofie musculară spinală) decât miopatic. În unele cazuri miopatic, la biopsia musculară se observă infiltrate inflamatorii neașteptat de extinse dar nu se obțin rezultate favorabile la tratamentul cu steroizi.

Diagnosticul depinde de nivelul enzimelor serice, de aspectul EMG, dar mai ales de aspectul mușchiului la biopsia musculară; localizarea recentă a genei implicate face ca folosirea unor tehnici ADN (RFLP) să permită stabilirea unui diagnostic mult mai precis.



Recent, s-a individualizat o asociere între această formă de distrofie și surditate neurosenzorială, retard mental, teleangiectazii retiniere cu exsudate sau dezlipiri (sindromul Coat). Cazurile pot fi individuale sau familiale. Tulburările de debut pot fi diplegia facială și surditatea neurosenzorială. Semnificația acestor asocieri morbide inconstante este încă incertă, dar tulburările de debut sunt importante în perspectiva aplicării unui tratament corespunzător.

### Distrofia musculară distală

Distrofia musculară distală cunoscută și sub denumirea de tipul Welander este rară în Marea Britanie și în Statele Unite, dar nu și în Suedia. Este transmisă printr-un model autosomal dominant și debutează de obicei între 40 și 60 de ani. Este întâlnită la ambele sexe. Scăderea de forță musculară începe la mușchii mici ai mâinii și în loja anterolaterală a gambei, nu implică musculatura proximală, ceea ce o diferențiază de atrofia musculară peronieră cu care este deseori confundată. În Suedia, această boală este relativ benignă, dar în alte țări au fost observate forme mai grave prin severitate și evoluție.

Recent a fost recunoscută o formă distală care apare la adulții tineri printr-o modalitate de transmitere autosomal recesivă; boala se aseamănă histologic dar nu și clinic cu forma Duchenne, afectând inițial mușchii gastrocnemieni, soleari și tibiali anteriori, extinzându-se mai târziu spre coapse și fese. La membrele superioare apare o moderată implicare a musculaturii antebrațului cu respectarea mușchilor mici ai mâinii. Această varietate trebuie deosebită de o alta, de asemenea autosomal recesivă, în care există o atrofie progresivă de fibre musculare cu pierderea acestora și cu prezența unor vacuole cu dublu contur (sau „înramate”) care conțin corpuri lamelare concentrice, însă fără necroze sau regenerări de fibre. Acest tip este mai sever, implică mușchii flexori ai membrelor superioare, mai rar extensorii și se poate asocia cu cardiomiopatie.

### Varietățile oculară și oculofaringiană

Implicarea musculaturii extrinseci a globilor oculari este rară în distrofiile musculare, apărând uneori în distrofia miotonică (vezi subcap. 22.4). În trecut, pacienții cu ptoză și limitare progresivă a mișcărilor globilor oculari fără diplopie erau etichetați ca având o oftalmoplegie nucleară progresivă, dar Kiloh și Nevin au interpretat modificările histologice ca fiind miopatie. Ei au tras concluzia că oftalmoplegia externă progresivă este o formă de distrofie musculară pe care au denumit-o miopatie oculară. Au fost comunicate cazuri sporadice și cazuri familiale cu transmisie autosomală fie dominantă, fie recesivă. Mai târziu s-a constatat că unii dintre acești pacienți aveau și semne de afectare a sistemului nervos și pigmentare retiniană (sindromul Kearns – Sayre). La această ultimă categorie de bolnavi s-a observat o patologie mitocondrială larg răspândită în mușchi și creier.

Astăzi a devenit clar că multe dar nu toate cazurile de oftalmoplegie externă progresivă sunt miopatii mitocondriale. Puțini dintre acești pacienți au atrofie musculară spinală cu pierderea neuronilor din nucleii oculomotorii precum și cu neuropatii periferice. Deși termenul de miopatie oculară sau de distrofie musculară oculară își pierde din popularitate, el rămâne cel mai satisfăcător pentru a desemna puține cazuri inexplicabile de oftalmoplegie externă progresivă.

Aceeași concluzie trebuie trasă în relație cu miopia oculofaringiană, un termen introdus de Victor și colab. în 1962 pentru a identifica pacienți cu oftalmoplegie externă progresivă

tardivă asociată cu disfagie. Unele cazuri sunt sporadice, dar s-au decelat și transmisii autosomal dominante în familiile cu strămoși canadieni – francezi. În mod cert, la autopsie, aspectul este de miopatie dar, ca și în miopia oculară, la unele cazuri a fost observată patologia mitocondrială, în timp ce la mulți alții s-au observat variate modificări ale fibrelor musculare (cariate sau „mâncate de molii”, „ragged-red fibers” sau fibre roșii – rugoase, vacuolizări „înramate”). Oftalmoplegia externă apare în mod obișnuit la 40 – 50 de ani dar rareori devine simptomatică (deci rareori deranjează bolnavul) în timp ce disfagia devine din ce în ce mai supărătoare; sunt, de asemenea, prezente ușoare tulburări ale forței musculare la nivel facial, al cefei și în musculatura proximală a membrelor.

### Tratament

Întrucât tratamentul cronic cortizonic este mult prea puțin eficient în reducerea progresiei distrofiei Duchenne, se consideră că dezavantajele acestui tratament întrec avantajele. În prezent nu există nici un tratament medicamentos pentru vreo formă de distrofie musculară. Totuși, s-au depus multe eforturi, mai ales pentru forma Duchenne dar și pentru alte tipuri de boli neuromusculare, de a se putea preciza modelul evolutiv al bolii și a se asigura un tratament simptomatic și al complicațiilor. Infecțiile respiratorii necesită terapie antibiotică, fizioterapie și chiar aspirații orotraheale. Speranța stă în terapia genetică, având ca obiectiv înlocuirea unui produs al genei defecte sau care lipsește cum ar fi distrofina, reparare care trebuie să fie cât mai precoce, eventual *in utero*. Transferul de mioblaști care poate reface distrofina în mușchii deficitari ai șoarecilor *mdx* și în extensorul scurt al degetelor băieților cu distrofie Duchenne nu pare să devină un tratament eficient, din cauza numărului mare de mioblaști necesari pentru a se obține un efect clinic notabil, chiar dacă problema respingerii grefelor ar fi astăzi complet rezolvată. Blocanții de ioni de calciu, ca flunarizina și nifedipina, nu sunt eficienți iar diltiazemul s-a dovedit a avea un efect favorabil limitat. Electrostimularea cronică de joasă frecvență a cvadricepșilor băieților cu distrofie Duchenne poate produce o ușoară creștere a forței musculare locale, dar această metodă nu pare să-și găsească un loc în tratamentul actual.

Exercițiile fizice moderate pot întârzia agravarea deficitului de forță musculară și apariția contracturilor. Un program regulat de exerciții trebuie început curând după stabilirea diagnosticului sub supravegherea unui fizioterapeut, apoi continuat la domiciliu. Întinderea pasivă a tendoanelor care au tendința să se scurteze (mai ales a tendonului lui Achille) este utilă ca și poziționarea favorabilă a membrelor inferioare în cursul somnului de noapte. Susținerea spinală este utilă pentru a întârzia instalarea scoliozei, dar astăzi este clar că în multe cazuri fuziunea spinală (operația Luque) este mult mai eficientă pe termen lung și ar trebui luată în considerație ca mijloc profilactic, când riscul apariției cifoscoliozei (cu sindromul restrictiv respirator secundar) este mare. Dispozitivele mecanice de extensiune și de facilitare a ortostațiunii pot ajuta mulți pacienți pentru perioade lungi de timp. Chirurgia asupra tendonului Achille în cazuri bine selecționate este benefică, deși multă vreme ea a fost privită cu mari rezerve; și alte proceduri chirurgicale pot aduce beneficii bolnavilor dacă ele sunt urmate imediat de mobilizarea acestora cu ajutorul unor dispozitive mecanice de mers. Când crampele mușchilor gambei devin supărătoare (în distrofia Becker), fasciotomia gastrocnemianului poate ajuta. Imobilizarea pacienților cu distrofie musculară trebuie



evitată cât de mult este posibil, pentru că aceasta duce frecvent la deteriorarea stării bolnavilor. Metodele chirurgicale pot ajuta un timp bolnavii cu distrofie Duchenne (pentru 1 – 2 ani), dar trebuie gândită perioada de acomodare la scaunul cu rotile. Multe alte dispozitive adecvate stării fizice a bolnavului pot deveni utile, influențând calitatea vieții, iar sfaturile terapeutice ocupaționale pot avea un efect de neprețuit.

S-a crezut mult timp că într-o boală progresivă, cum ar fi distrofia musculară, asistarea respiratorie în stadiile terminale este nejustificată pentru că prelungește suferința printr-o străduință inutilă. Dar astăzi este clar că, mai ales în prezența unei cifoscolioze care prin insuficiența respiratorie determină hipoventilație și hipercapnie, asistarea respiratorie diminuează efectele hipoventilației alveolare: cefaleea, letargia, somnolența care pot agrava suferințele preexistente ale bolnavilor. La pacienții obezi cu boală Duchenne poate să apară în somn apneea obstructivă iar la pacienții cu alte boli neuromusculare (miopatii congenitale variate, distrofii miotonice, boli ale neuronului motor) pot apărea insuficiențe respiratorii severe datorate paraliziei diafragmului. Aceste situații se pot întâlni la bolnavii din ambulator, când capacitatea vitală scade sub 700 ml, viața lor este în pericol. Hipoventilația este mai accentuată în timpul nopții. Metodele de supleere a deficienței respiratorii includ paturi care se pot înclina, aparate de respirat sau măști respiratorii cu presiune pozitivă ca și antrenamente pentru mișcări inspiratorii eficiente. Ventilația cu presiune pozitivă prin mască aplicată intermitent în cursul nopții poate duce la o îmbunătățire dramatică a calității vieții diurne și la o mai lungă supraviețuire.

Nu de mai mică importanță este asistența psihologică a pacienților care poate cere multă răbdare și înțelegere din partea părinților, medicilor, surorilor, și a asistenților sociali. Optimismul și încurajările, deși nejustificate în fond datorită deteriorării continue a stării bolnavilor, sunt foarte necesare și un suport psihologic constant trebuie menținut.

## Evoluție și prognostic

Aceste aspecte au fost menționate la fiecare subvarietate a acestor boli.

## Bibliografie

- Arahata, K., et al. (1989). *Dystrophin diagnosis; comparison of dystrophin abnormalities by immunoblot analysis*. In: *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, **86**, 7154-58.
- Arahata, K., et al. (1989). *Mosaic expression of dystrophin in symptomatic carriers of Duchenn's muscular dystrophy*. In: *New England Journal of Medicine*, **320**, 138-42.
- Becker, P.E. and Kiener, F. (1955). *Eine neue X-chromosomale Muskeldystrophie*. In: *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, **193**, 427-48.
- Ben Ghamida, M., Fardeau, M., and Attia, N. (1983). *Severe childhood muscular dystrophy affecting both sexes and frequent in Tunisia*. In: *Muscle and Nerve*, **6**, 469-80.
- Brooke, M.H., et al. (1989). *Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy*. In: *Neurology*, **39**, 475-81.
- Bushby, K.M.D., Thambyayah, M., and Gardner-Medwin, D. (1991). *Prevalence and incidence of Becker muscular dystrophy*. In: *Lancet*, **337**, 1022-24.
- Cullen, M.J. and Fulthorpe, J.J. (1975). *Stages in fibre breakdown in Duchenne muscular dystrophy. An electron microscopic study*. In: *Journal of the Neurological Sciences*, **24**, 179-200.

- Cullen, M.J., Johnson, M.A., and Mastaglia, F.O.L. (1992). *Pathological reactions of skeletal muscle*. In: *Skeletal muscle pathology*, 2nd edn. (eds. F.L. Mastaglia and Lord Walton of Detchant), pp. 123-84. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Eddtorn, L., Thornell, L.E., and Erikson, A. (1980). *A new type of hereditary distal myopathy with characteristic sarcoplasmic bodies and intermediate (skeletal) filaments*. In: *Journal of the Neurological Sciences*, **47**, 171-90.
- Edwards, R.H.T. and Griggs, R.C. (1994). *The medical and psychological management of neuromuscular disease*. In: *Disorders of voluntary muscle*, 6th edn. (ed. Lord Walton of Detchant), pp. 837-50. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Emery, A.E.H. (1992). *Duchenne muscular dystrophy*, 2nd edn. In: *Oxford University Press*, Oxford.
- Fukuyama, Y., Kawazura, M., and Haruna, H. (1960). *A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy: report of fifteen cases*. In: *Paediatrica Universitatis, Tokyo*, **4**, 5-8.
- Galasko, C.S.B. (1994). *The orthopaedic management of neuromuscular disease*. In: *Disorders of voluntary muscle*, 6th edn. (ed. Lord Walton of Detchant), pp. 851-77. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Gardner-Medwin, D. and Walton, J.N. (1994). *The muscular dystrophies*. In: *Disorders of voluntary muscle*, 5th edn. (ed. Lord Walton of Detchant), pp. 543-94. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Greenberg, C.R., et al. (1988). *Gene studies in newborn with Duchenne muscular dystrophy detected by neonatal screening*. In: *Lancet*, **ii**, 425-27.
- Kiloh, L.G. and Nevin, S. (1951). *Progressive dystrophy of external ocular muscles (ocular myopathy)*. In: *Brain*, **74**, 115-43.
- Mastaglia, F.L. and Walton, J.N. (Lord Walton of Detchant) (eds.) (1992). *Skeletal muscle pathology*, 2nd edn. In: *Churchill Livingstone*, Edinburgh.
- Miller, R.G., Chalmers, A.C., Dao, H., Filler-Katz, A., Holman D., and Bost, F. (1991). *The effect of spine fusion on respiratory function in Duchenne muscular dystrophy*. In: *Neurology*, **41**, 38-40.
- Mohire, M.D., Tandan, R., Fries, T.J., Little, B.W., Pendlebury, W.W., and Bradley, W.G. (1988). *Early-onset benign autosomal dominant limb-girdle myopathy with contracturea (Bethlem myopathy)*. In: *Neurology*, **38**, 573-80.
- Mokri, B. and Engel, A.G. (1975). *Duchenne dystrophy: electron microscopic findings pointing to a basic or early abnormality in the plasmamembrane of the muscle fibre*. In: *Neurology*, **25**, IIII-20.
- Nicholson, G.A., Gardner-Medwin, D., Pennington, R.J.T., and Walton, J.N. (1979). *Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy: assessment of the effect of age on detection rate with serum-creatine-kinase activity*. In: *Lancet*, **i**, 692-694.
- Nicholson, L.V.B., Johnson, M.A., Gardner-Medwin, D., Bhattacharya, S. and Harris, J.B. (1990). *Heterogeneity of dystrophin expression in patient with Duchenne and Becker muscular dystrophies*. In: *Acts Neuropathologica*, **80**, 239-50.
- Nonaka, I., Sunohara, N., Ishiura, S., and Satoyoshi, E. (1981). *Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation*. In: *Journal of the Neurological Sciences*, **51**, 141-55.
- Nonaka, I., Une, Y., Ishihara, T., Miyoshino, S., Nakashima, T., and Sugita, H. (1981). *A clinical and histological study of Ullrich's disease (congenital atonic-sclerotic muscular dystrophy)*. In: *Neuropediatrics*, **12**, 197-208.
- Panegyres, P.K., Mastaglia, F.L., and Kakulas, B.A. (1990). *Limb girdle syndromes: clinical, morphological and electrophysiological studies*. In: *Journal of the Neurological Sciences*, **95**, 201-18.
- Skinner, R., Emery, A.E.H., Scheuerbrandt, G., and Syme, J. (1982). *Feasibility of neonatal screening for Duchenne muscular dystrophy*. In: *Journal of Medical Genetics*, **19**, 1-3.
- Swash, M. and Schwartz, M.S. (1988). *Neuromuscular diseases; a practical approach to diagnosis and management*, 2nd edn. Springer, London.
- Swash, M., Schwarty, M.S., Carter, N.D., Heath, R., Leak, M., and Rogers, K.L. (1983). *Benign X-linked myopathy with acanthocytes (McLeod syndrome). Its relationship to X-linked muscular dystrophy*. In: *Brain*, **106**, 717-33.



- Victor, M., Hayes, R., and Adams, R.D. (1962). *Oculopharyngeal muscular dystrophy. A familial disease of late life characterised by dysphagia and progressive ptosis of the eyelids.* În: *New England Journal of Medicine*, 267, 1267-72.
- Walton, J.N. (Lord Walton of Detchant) (ed.) (1994). *Disorders of voluntary muscle*, 6th edn. În: *Churchill Livingstone*, Edinburgh.
- Walton, J.N. and Nattrass, F.J. (1954). *On the classification, natural history and treatment of the myopathies.* În: *Brain*, 77, 169-231.
- Weatherall, D.J. (1989). *Gene therapy.* În: *British Medical Journal*, 298, 691-93.
- Yates, J.R.W., et al. (1986). *Emery-Dreifuss muscular dystrophy: localisation to Xq27.3 qter confirmed by linkage to the factor VIII gene.* În: *Journal of Medical Genetics*, 23, 587-90.

## 22.3. Sindromul copilului moale

Hipotonia musculară generalizată la copil poate fi datorată multor cauze care includ paralizia cerebrală, retardul mental, tulburări metabolice variate, boli cerebrale degenerative și un număr de tulburări neuromusculare. Atrofia musculară spinală (boala Werdnig - Hoffman) este una din cauzele importante și în aceste cazuri hipotonia este, de obicei, accentuată și extinsă, cu areflexie generalizată, cu slăbiciunea mușchilor respiratorii și deseori cu fasciculații linguale. Diagnosticul poate fi confirmat prin EMG și biopsie musculară. Această condiție cu prognostic grav poate fi imitată de distrofia musculară congenitală, descrisă mai sus.

### Hipotonia infantilă congenitală benignă

Termenul este deseori folosit pentru copilul cu musculatura moale la care hipotonia nu este rezultatul unei boli metabolice specifice, a handicapului mental sau a unor boli ale sistemului nervos central sau periferic; în aceste cazuri investigații complete care includ EMG și biopsia musculară nu pot decela vreo anomalie specifică a fibrelor musculare, cu excepția poate (în unele cazuri) a scăderii în grosime a acestora. Uneori, toate fibrele par să fie de același tip histologic, fapt care sugerează o tulburare a diferențierii lor, dar aceste cazuri sunt rare. În altele, există o disproporție marcată între numărul și mărimea tipurilor de fibre histologic diferite (disproporția congenitală de tipuri de fibre). Etiologia acestei ultime condiții este necunoscută și de obicei această disproporție crește cu vârsta.

Diagnosticul diferențial este dificil din cauză că evoluția clinică a atrofiei musculare spinale la copil este foarte variabilă. Au fost descrise trei variante clinice și toate par să fie datorate unei gene de pe cromozomul 5q12 - q14. *Arthrogryposis multiplex congenita*, un sindrom cu scăderea extensivă de forță musculară, atrofii și hipotonie cu contractura extremităților care este prezent de la naștere, poate fi datorat distrofiei musculare congenitale, atrofiei musculare spinale fetale, neuropatiei periferice congenitale sau creșterii excesive a presiunii intrauterine.

Fără îndoială că hipotonia infantilă congenitală benignă este multietologică. Unii pacienți care au hipotonie difuză similară precoce arată ulterior ameliorări, deși mușchii rămân slabi, subțiri și hipotonici pentru tot restul vieții și aceste cazuri pot fi privite ca exemple de „miopatie congenitală benignă” chiar dacă EMG și biopsia musculară practicate la aceștia sunt deseori nespecifice. Unii dintre acești pacienți par să sufere de boli musculare specifice, benigne, care vor fi menționate în cele ce urmează.

### „Central core disease” (boala sâmburelui central)

Shy și Magee, în 1956, au descris o familie în care copii afectați nu puteau merge până la vârsta de 4 ani. Există o hipotonie musculară extinsă iar biopsia musculară arăta fibre musculare mari, multe din ele având unul sau doi sâmburi centrali, având totodată și afinități la colorare diferite față de celelalte fibre. Sâmburele central este lipsit de enzime oxidative și de activitate fosforilazică, părand să fie nonfuncțional. Această suferință este cu probabilitate datorată unei gene autosomal recesive și are o evoluție bună; patogenia ei este obscură; au fost descrise și transmisiuni recesive legate de cromozomul X.

Într-un sindrom clinic similar în fibrele afectate pot apărea sâmburi multipli (*multicore disease*) iar în alte cazuri sunt prezentați minisâmburi (*minicores*). Boala cu multi- și mini-sâmburi este autosomal dominantă. Gena pentru boala sâmburelui central se află pe cromozomul 19q și este legată de cea a hiperpirexieii maligne.

### Miopatia nemalinică\*

Este o altă miopatie congenitală relativ neprogresivă la care în interiorul fibrelor musculare, subsarcolemale, se pot observa la microscop formațiuni sub formă de baghete sau bastonașe subțiri. Există semne clinice de miopatie difuză, slăbiciune a mușchilor feței, arcuire palatală, prognatism mandibular și modificări scheletice sugerând arahnodactilia, adică toate stigmatul sindromului Marfan. Examenul mușchilor acestor cazuri la microscopul electronic arată că baghetele subsarcolemale sunt edemațieri selective și degenerări de bandă Z cu distrugerea consecutivă a miofilamentelor părților vecine din fibra musculară.

Deși suferința are o evoluție benignă, la cei mai mulți pacienți există și cazuri severe cu deces în copilărie iar insuficiența respiratorie progresivă nu este rară. Nu există tratament specific, dar prognosticul poate fi ameliorat prin tratarea corectă a infecțiilor pulmonare, prin protezare respiratorie nocturnă intermitentă cu mască și prin controlul eventualelor deformări scheletice periculoase.

### Miopatia cu corpi dermatoglicici („în amprentă digitală”), cu agregate tubulare și alte miopatii congenitale rare

Alte forme de miopatie asociate cu scădere de forță musculară neprogresivă la nou-născut și la copii au fost descrise recent. Într-o formă există hipertrofia de fibre musculare tip 2 cu incluziuni dermatoglice a căror prezență este demonstrată prin microscopie electronică. Într-o altă formă se constată prezența extinsă a unor agregate tubulare în toate fibrele. Cauze rare de hipotonie infantilă includ miopatia cu corpi reductori („*reducing body myopathy*”), miopatia sarcotubulară, miopatia cu corpi citoplasmatici și miopatia autofagică benignă („*benign autophagic myopathy*”). Miopatiile mitocondriale și cele cu stocare de lipide (a se vedea subcap. 22.9) pot să conște în hipotonie și întâzieri în dezvoltare. Natura și specificitatea unor modificări ultrastructurale găsite în aceste suferințe rămân dubitabile.

### Miopatia centronucleară sau miotubulară

În anul 1966, Spiro, Shy și Gonatas au prezentat cazul unui copil de 9 ani cu o formă a sindromului Möbius caracterizat prin

\* Nema (grecește) = subțire (n.t.)



diplegie facială, paralizii oculare extrinseci, scăderea maselor musculare, scădere de forță musculară oarecum simetrică și dezvoltare deficitară a tuturor mușchilor membrelor. Cele mai multe fibre musculare conțineau nucleii centrali, deseori aranjați în lanțuri; aspectul mușchiului era similar celui de miotubi văzut în mușchii fetalii umani din primele luni ale vieții intrauterine. Aceste fibre sunt totuși diferite de miotubii fetalii prin mai multe aspecte; fără îndoială că această condiție pare să reprezinte un exemplu de oprire în dezvoltarea celulară. Evoluția este benignă, cu îmbunătățire clinică progresivă, dar au fost și cazuri severe cu deces în copilărie. S-au observat și cazuri cu revenire completă la normal. În multe familii, suferința pare să fie datorată unei gene autosomal recesive, dar a fost descrisă și transmisia autosomal dominantă; s-au observat, de asemenea, cazuri rare cu debut tardiv al bolii.

Deși este nesigur dacă toate sindroamele menționate mai sus sunt boli cu entități specifice, în interiorul dificilei noțiuni de „miopatie congenitală benignă” progresele se înregistrează cu rapiditate; multe anomalii structurale aparent specifice ale fibrelor musculare, anomalii descoperite recent și presupuse că aparțin hipotoniei congenitale și întârzierilor în dezvoltare, trebuie cercetate și clasificate în continuare prin tehnici moderne, mai sigure.

## Bibliografie

- Barth, P.G., van Wijngaarden, G.K., and Bethlem, J. (1975). *X-linked myotubular myopathy with fatal neonatal asphyxia*. În: *Neurology*, **25**, 531-36.
- Campbell, M.J., Rebeiz, J.J., and Walton, J.N. (1969). *Myotubular, centronuclear or pericentronuclear myopathy?* În: *Journal of the Neurological Sciences*, **8**, 425-43.
- Dastur, D.K., Razzak, Z.A., and Bharucha, E.P. (1972). *Arthrogryposis multiplex congenita. Part 2: Muscle pathology and pathogenesis*. În: *Journal of Neurology, Neuro-surgery and Psychiatry*, **35**, 435-50.
- Engel, A.G. (1988). *Metabolic and endocrine myopathies*. În: *Disorders of voluntary muscle*, 5th edn. (ed. Sir John Walton), pp. 811-68. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Engel, A.G., Gomez, M.R., and Groover, R.V. (1971). *Multicore disease: a recently recognized congenital myopathy associated with multifocal degeneration of muscle fibres*. În: *Mayo Clinic Proceedings*, **46**, 666-81.
- Engel, A.G., Angelini, C., and Gomez, M.R. (1972). *Fingerprint body myopathy: a newly recognized congenital muscle disease*. În: *Mayo clinic Proceedings*, **47**, 377-88.
- Fardeau, M. (1991). *Congenital myopathies*. În: *Skeletal muscle pathology*, 2nd edn. (eds. F.L. Mastaglia and Lord Walton of Detchant), pp. 237-81, Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Gardner-Medwin, D. (1994). *Neuromuscular disorders in infancy and childhood*. În: *Disorders of voluntary muscle*, 6th edn. (ed. Lord Walton of Detchant), pp. 781-836. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Hudgson, P., Gardner-Medwin, D., Fulthorpe, J.J., and Walton, J.N. (1967). *Nemaline myopathy*. În: *Neurology*, **17**, 1125-42.
- Jerusalem, F., Engel, A.G., and Gomez, M.R. (1973). *Sarco-tubular myopathy: a newly recognized, benign, congenital, familial muscle disease*. În: *Neurology*, **23**, 897-906.
- Kalimo, H., et al. (1988). *X-linked myopathy with excessive autophagy: a new nreditarz muscle disease*. În: *Annals of Neurology*, **23**, 258-65.
- Mastaglia, F.L. and Walton, J.N. (Lord Walton of Detchant) (eds.) (1992). *Skeletal muscle pathology*, 2nd edn. Churchill În: *Livingstone*, Edinburgh.
- Patel, H., Berry, K., MacLeod, P., and Dunn, H.G. (1983). *Cytoplasmic body myopathy: report on a family and review of*

*the literature*. În: *Journal of the Neurological Sciences*, **60**, 281-92.

- Shy, G.M. and Magee, K.R. (1956). *A new congenital non-progressive myopathy*. În: *Brain*, **79**, 610-21.
- Spiro, A.J., Shy, G.M., and Gonatas, N.K. (1966). *Myotubular myopathy*. În: *Archives of Neurology*, **14**, 1-14.
- Walton, J.N. (1957). *The limp child*. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **20**, 144-54.
- Yuill, G.M. and Lynch, P.G. (1974). *Congenital non progressive peripheral neuropathy with arthrogryposis multiplex*. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **37**, 316-23.

## 22.4. Tulburările miotonice

Miotonia este continuarea contracției active a unui mușchi după încetarea efortului voluntar sau a stimulării; fenomenul este acompaniat cu o postdescărcare electrică vizibilă pe EMG. Clinic, există o încetinire a relaxării musculare după mișcări de apucare a unor obiecte (sau strângerea pumnului) și de persistența unei contracții musculare anormale la locul de percuție a mușchiului, de exemplu a eminentei tenare sau a limbii. Această reacție se datorează unor anomalii de fibră musculară, pentru că ea persistă după secționarea sau blocajul nervului motor precum și după curarizare; ea se asociază cu conductanța joasă pentru clor în membrana fibrei.

Miotonia apare în trei sindroame ereditare, majoritatea cu transmitere autosomal dominantă: miotonia congenitală, distrofia miotonică și paramiotonia. Acestea trei sunt cu certitudine boli diferite. În timp ce în distrofia miotonică există modificări distrofice în diverși mușchi, această boală este cu certitudine mai apropiată de condiția de miotonie decât de cea de distrofie musculară. Există de asemenea o strânsă relație între paramiotonie, pe de o parte, și paraliziile periodice, pe de altă parte.

Într-un sindrom rar de miokimie denumit variabil pseudomiotonie, neuromiotonie, sindromul de miotonie – miokimie – hiperhidroză sau sindromul de activitate continuă de fibre musculare și spasm, un fenomen clinic similar dar electromiografic diferit de miotonie, la miokimie (fasciculații groșiere benigne) se asociază crampe musculare, hiperhidroză și câteodată amiotrofii. Natura acestui sindrom este puțin înțeleasă, deși argumente recente aduc sugestii puternice că ar fi vorba de o etiologie autoimună; în acest sindrom, tulburarea de relaxare a mușchiului poate fi ameliorată, ca și în miotonie, de fenitoin și medicamente înrudite (vezi mai jos).

Miotonia poate fi produsă experimental de droguri ca diazocolesterol, acid diclorofenoxiacetic, triparanol sau clofibrat, mai rar de propranolol și alți agenți  $\beta$  - adrenergici. Clinic, fenomenul miotonic poate fi rareori simptomatic în polineuropatii, polimiozite și în boala neuronului motor, dar în aceste cazuri trebuie diferențiat de „pseudomiotonia” electrică care este foarte diferită din punct de vedere EMG de adevărata miotonie și care poate să apară într-o varietate de miopatii metabolice și boli cu denervare.

### Miotonia congenita

Varianta clasică cu transmisie dominantă mai este denumită boala lui Thomsen, după numele medicului danez care a descris-o pe el însuși și la membrii familiei sale; în mod obișnuit boala este



prezentă de la naștere. Miotonia este generalizată, accentuată de repaus și de frig și treptat ameliorată de mișcare. În prima copilărie acești copii pot fi alimentați cu dificultate și scot un țipăt strangulat, înăbușit, particular. Mai târziu, manifestările miotonice de la nivelul limbii determină apariția dificultăților la vorbire. Hipertrofia musculară difuză persistă de obicei toată viața, deși fenomenul miotonic tinde să se diminueze cu vârsta; rareori, miotonia este accentuată de efort (miotonia paradoxală) și în aceste împrejurări se pune problema diagnosticului diferențial cu înțepenirile și crampele musculare din boala McArdle. Gena responsabilă de boala Thomsen a fost localizată pe cromozomul 7q 35; este situl genei canalelor de clor a mușchiului uman și este legată de locusul genei TCRB.\*

O variantă cu transmisie recesivă a miotoniei congenite este clinic mai ușoară și mult mai comună decât boala Thomsen; ea apare tardiv, în copilărie, în prima decadă. În aceste cazuri înțepenirea mușchilor este urmată de scăderea tranzitorie a forței acestora. În unele cazuri există asociere cu hipertermia malignă și, în consecință, la acești bolnavi, trebuie să se aprecieze judicios oportunitatea anesteziei generale și a administrării de droguri miorelaxante. Totuși, se știe că gena hipertermiei maligne este legată de cea pentru boala sâmburelui central („central core disease“).

## Distrofia miotonică

Distrofia miotonică sau distrofia miotonică atrofică sau boala Steinert este o boală sistemică difuză în care miotonia, miopatia facială și atrofiile musculare distale sunt acompaniate de cataractă, calviție frontală la bărbați (fig. 22.9), atrofie gonadică, cardiomiopatie, tulburări ventilatorii pulmonare, anomalii endocrine minore, modificări osoase, deficiențe mentale sau demență și anomalii ale imunoglobulinelor serice. Familiile afectate înregistrează un declin social progresiv, în generații succesive, prin diminuarea fertilității și a creșterii ratei mortalității infantile. Boala este aproape la fel de frecventă ca distrofia musculară de tip Duchenne. Gena responsabilă este localizată pe cromozomul 19q 13.3 și este flancată strâns de markerii genetici ERCC1 proximal și D19551 distal. O secvență din această regiune conține un fragment ADN (o repetare triplă anormală de trei baze, CTG) care este mai larg la indivizii afectați decât la rudele normale sau la indivizii controlați dar neafectați. Mărimea acestui fragment variază între rudele afectate și crește de la o generație la alta în paralel cu creșterea severității expresiei clinice a bolii; acest fapt explică binecunoscutul fenomen de anticipație (boala crește în precocitate și severitate în generații succesive). Se presupune, ca în toate transmisiile dominante, că o proteină dăunătoare produsă de o genă implicată distruge țesuturile, spre deosebire de situația din transmisiile recesive în care, de obicei, există o lipsă a unei proteine sau a unei enzime care este esențială pentru dezvoltarea sau integritatea unor structuri. Identificarea unor astfel de gene, posibilă astăzi, face diagnosticul preclinic sau antenatal posibil, astfel încât avortarea selectivă a embrionilor sau fetoșilor afectați să devină posibilă.

Simptomele de debut sunt scăderea de forță la mâini și dificultățile de mers, miotonia fiind rareori supărătoare în această fază. Scăderea acuității vizuale, scăderea ponderală, impotența, ptoza și transpirația abundentă sunt obișnuite. În copilărie se pot constata scăderea serioasă de forță musculară, hipotonia, întârzierea dezvoltării fizice și mentale; acești copii pot fi eronat

diagnosticați ca având miopatie congenitală benignă sau hipotonie până când existența distrofiei miotonice este recunoscută la un părinte, aproape invariabil la mamă. Mai des, boala devine aparentă clinic între 20 și 50 de ani. Rațiunea pentru care formele infantile sunt moștenite aproape exclusiv de la mamă și nu de la tată nu este cunoscută. Sugestia că acizii biliari circulanți pot fi responsabili nu s-a confirmat și inprintingul genomic nu pare să explice acest fenomen curios.

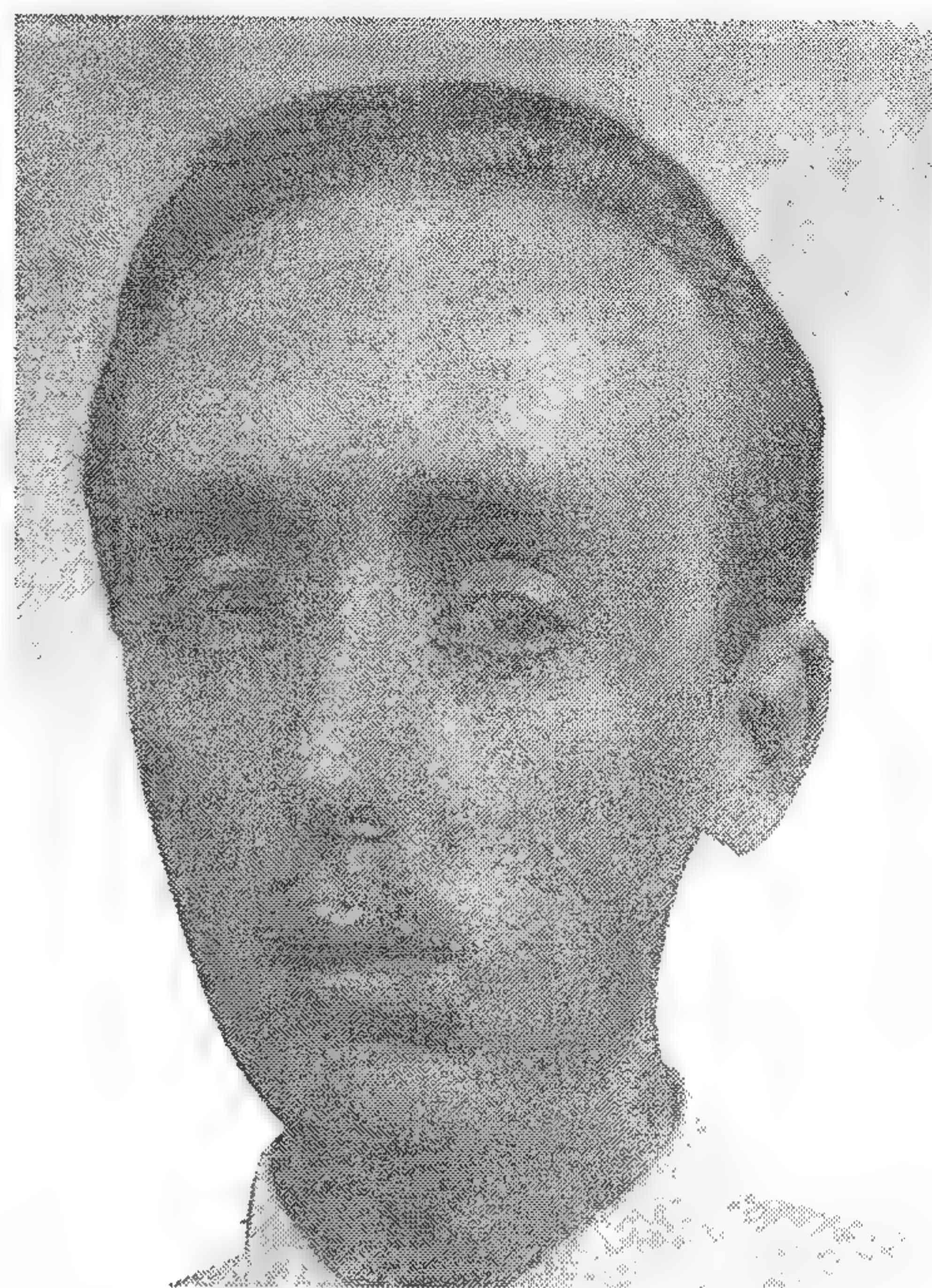


Fig. 22.9. Faciesul tipic al unui bolnav cu distrofie miotonică.

Aspectul facial al unui adolescent sau adult afectat este alungit și istovit; ptoza palpebrală este obișnuită dar rareori există oftalmoplegie externă. Atrofia maseterilor, a mușchilor temporali și a sternocleidomastoidienilor este invariabilă iar la nivelul extremităților sunt afectați în mod particular mușchii antebrăului (cu respectarea mușchilor mici ai mâinii) și ai gambelor. Atrofiile musculare par să se datoreze unei scăderi selective a sintezei proteinelor musculare. Implicarea mușchilor oculari este obișnuită iar potențialele evocate vizuale arată modificări de amplitudine și latență bilateral. Hipoacuzia neurosenzorială este de asemenea obișnuită. Examenul oftalmologic cu lampa cu fantă decelează în cele mai multe cazuri existența cataractei. Tulburările de conducere în miocard și/sau cardiomiopatia sunt obișnuite iar capacitatea vitală pulmonară și presiunea expiratorie maximă sunt deseori diminuate, astfel încât bolnavii tolerează prost eventuala anestezie barbiturică. Somnolența este frecventă. Disfagia este urmarea unor tulburări în contractilitatea esofagiană. Testiculele sunt de obicei mici iar din punct de vedere histologic modificările sunt asemănătoare cu cele din sindromul Klinefelter. Femeile au tulburări ale ciclului menstrual, infertilitate și nașteri prelungite. Funcția hipofizară este de obicei normală, deși poate să existe o insuficiență selectivă a funcției androgenice - adrenalice iar, ocazional, activitatea tiroidiană și utilizarea glucozei pot fi derulate. Mulți pacienți au un răspuns excesiv al insulinei endogene la efectuarea testului hiperglicemiei provocate, dar insulinemia postprandială respectă o curbă normală. Hiperostoza bolții craniene și o șea turcească mică pot fi decelate pe radiografiile de craniu; retardul mental și mai ales defectele cognitive sunt comune dar relativ stabile. Demență progresivă, altădată considerată frecventă, este azi rar decelată. Există

\* T-cell receptor beta polipeptide (n.t.)



frecvente anomalii EEG iar CT și RMN pot decela atrofii corticale și hidrocefalii interne. Catabolismul excesiv al imunoglobulinelor G (IgG) și anomaliile de sensibilitate a trombocitelor și a membranei eritrocitare la acțiunea adrenalinei au fost demonstrate la unele cazuri.

## Paramiotonia

Este o miotonie care apare la expunere la frig. În plus, frigul poate precipita atacurile de slăbiciune musculară generalizată ca cele care apar în paralizii periodice hiperkaliemice familiale. La unii pacienți, miotonia este mai de grabă accentuată decât ameliorată de exercițiul fizic iar hipertrofia musculară este frecventă, fără să existe stigmatul ale distrofiei miotonice; paramiotonia nu este o altă a distrofiei miotonice. Diagnosticul se stabilește cel mai bine prin testarea răspunsului muscular la frig, cum ar fi imersia mâinii sau a unui braț în apă cu gheață. Înțepeneala musculară crește cu frigul, după care urmează o scădere de forță sau chiar paralizia segmentului expus la frig. Exagerearea fenomenului miotonic durează câteva minute, în timp ce scăderea de forță durează circa 1/2 de oră. La mulți pacienți se observă fenomenul „*lid – lag*” (la coborîrea rapidă a privirii în jos mușchiul ridicător al pleoapei rămâne în urmă)\*. Cazurile cu o miotonie foarte ușoară dar cu episoade severe de slăbiciune musculară fără legătură cu frigul, numite deseori paralizii periodice miotonice, reprezintă probabil o altă boală. În paramiotonie exercițiul fizic, ca și frigul, poate să scadă excitabilitatea membranei iar expunerea la frig mărește mult permeabilitatea membranei musculare pentru sodiu.

## Miotonia condrodistrofică

În această condiție denumită și sindromul Schwartz - Jampel, miotonia apare la înghițitul unor băuturi reci și se asociază cu contractura sau dislocarea șoldului notate în copilărie și urmate de deformări progresive ale șoldului și de alte anomalii scheletice. Creșterea normală stagnează, mușchii devin țepeni și hipertrofiați, copii afectați au gura cu buze țuguite („de tapir”) și încordate, blefarospasm, fisuri palpebrale înguste și gene neregulate. Miotonia, rezultată dintr-un defect la nivelul canalelor de sodiu, este extinsă iar atrofiile musculare apar deseori în a doua parte a copilăriei.

## Diagnostic

Miotonia trebuie deosebită de încetinirea contracției și decontractiei musculare care poate să apară în hipotiroidism precum și de relaxarea musculară întârziată însoțită de reacția miotonică la percuția mușchiului care sunt rar întâlnite la pacienți cu poliomiozite, polineuropatii sau atrofii musculare spinale. Contractura dureroasă fiziologică care poate să urmeze efortului muscular sau a celei observate la pacienți cu deficiență de miofosforilază (boala Mc Ardle) pot de asemenea să ridice probleme de diagnostic diferențial, dar aceste boli pot fi excluse prin examinare EMG. Atrofia musculară distală și areflexia din distrofia miotonică și hipotonia musculară difuză care apare la copii afectați pot fi elemente de confuzie cu

fenomene similare, care apar în alte boli neuromusculare, până în momentul în care fenomenul miotonic este recunoscut clinic sau EMG la pacient sau la rudele sale. În distrofia miotonică, examenul EMG demonstrează nu numai salvele miotonice evocate de mișcările de explorare ale electrodului, dar poate să evidențieze și modificări miopatie de la nivelul mușchilor al căror răspuns la contracția voluntară este slab. CK serică este normală în miotonia congenita și în paramiotonie dar poate fi crescută de 2 – 10 ori peste limita normală în distrofia miotonică. Biopsia musculară poate să arate în miotonia congenita și în paramiotonie numai hipertrofia fibrelor musculare și poate ocazional inele striate (*ringbinden*) iar în distrofia miotonică apar modificări similare celor din distrofiile musculare, aspecte de nucleu centrali dispuși uneori în lanțuri, uneori inele striate sau mase sarcoplasmice periferice. Aceste modificări sunt mult mai puțin evidente în biopsii musculare luate în timpul vieții și mult mai evidente din materiale recoltate postmortem. Atrofia selectivă de fibre musculare tip 1 este caracteristică secțiunilor musculare făcute la gheață și studiate histochimic.

## Tratament

Nu există tratament capabil să influențeze favorabil slăbiciunea și atrofiile musculare care apar în distrofia miotonică; principiile de tratament includ exerciții fizice moderate dar regulate cu prevenirea contracturilor și deformităților. Terapia ocupațională este importantă ca și numeroasele dispozitive mecanice care pot fi de ajutor bolnavilor. Dacă sunt simptomatice, tulburările de conducere cardiace necesită medicația corespunzătoare iar dacă insuficiența respiratorie devine severă, ventilația nocturnă pe mască cu presiune pozitivă este necesară ca și în oricare altă boală neuromusculară cu insuficiență respiratorie. Hipersomnia este datorată cel mai frecvent unor disfuncții centrale și nu insuficienței respiratorii și poate răspunde favorabil la metilfenidat. Testosteronul poate crește masa musculară dar nu și forța acestuia.

În timp ce sindroamele paramiotonice pot răspunde la tratamentul cu lidocaină sau derivate iar atacurile de paralizie periodică hiperkaliemică de la pacienții fără miotonie pot fi controlate cu diuretice tiazinice, reversul nu este în mod necesar adevărat. Totuși, tocainida, un drog prescris pentru controlul aritmiilor ventriculare, a fost găsit a avea efecte favorabile în doze de 400 – 1200 mg zilnic, atât în paramiotonie cât și în miotonia generalizată recesivă. Medicamentele folosite în trecut pentru tratamentul miotoniei în caz de miotonie congenita dominantă sau recesivă includeau chinina, steroizii, procainamida și fenitoina, ultima dovedindu-se utilă la o doză de 3 x 100 mg pe zi. Alți autori au putut constata că disopiramida este tot atât de eficientă ca procainamida, având însă mai puține efecte secundare iar efecte favorabile dramatice au fost comunicate la pacienți care au primit trimeprazină, un antihistaminic, dat întâmplător, cu alte scopuri. Alți autori au considerat că acetazolamida este eficientă în miotonia congenita. Deci în prezent nu se poate recomanda un singur agent medicamentos în toate cazurile; încercările și erorile cu diferite remedii sunt bine venite, mai ales în acele cazuri cu distrofie miotonică în care miotonia este severă și foarte supărătoare.

\* Nota traducătorului.



## Evoluție și prognostic

Miotonia congenita și paramiotonia sunt esențialmente boli benigne care nu scurtează durata vieții. Mulți pacienți cu distrofie miotonică suferă o deteriorare progresivă și devin handicapați și incapabili de a merge la 15 – 20 ani de la debut. Moartea prin infecții respiratorii sau prin insuficiență cardiacă are loc înainte de vârsta normală.

## Bibliografie

- Abdalla, J.A., Casley, W.L., cousin, H.E. et al. (1992). *Linkage of autosomal dominant myotonia congenita to TCRB gene locus on chromosome 7Q35*. În: *Neurology*, **42**, 1426 (abstract).
- Aberfeld, D.C., Namba, T., Vye, M.V., and Grob, D. (1970). *Chondrodystrophic myotonia: report of two cases*. În: *Archives of Neurology*, **22**, 455-62.
- Avrahami, E., Katy, A., Bornstein, N., and Korezyn, A.D. (1987). *Computer tomographic findings of brain and skull on myotonic dystrophy*. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **50**, 435-8.
- Becker, P.E. (1966). *Zur genetick der myotonien*. In *Progressive muskeldystrophie, myotonie, myasthenie* (ed. E. Kuhn), pp. 247-55, Springer, New York.
- Bird, T.D., Follett, C., and Griep, e. (1983). *Cognitive and personality function in myotonic muscular dystrophy*. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **46**, 971-80.
- Buxton, J., et al. (1992). *Direction of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy*. În: *Nature*, **35**, 547-48.
- Caughey, J.E. and Myrianthopoulos, N.C. (1963). *Dystrophia myotonica and related disorders*. În: Thomas, Springfield, Illinois.
- Coccagna, G., Mantovani, M., Parchi, C., Mironi, F., and Lugaresi, E. (1975). *Alveolar hypoventilation and hypersomnia in myotonic dystrophy*. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **38**, 977-84.
- Dodge, P.R., Gamstorp, I., Byers, R.K., and Russell, P. (1965). *Myotonic dystrophy in infancy and childhood*. În: *Pediatrics*, **35**, 3-19.
- Dyken, P.R. and Harper, P.S. (1973). *Congenital dystrophia myotonica*. În: *Neurology*, **23**, 465-73.
- Gardner-Medwin, D. and Walton, J.N. (1969). *Myokymia with impaired muscular relaxation*. În: *Lancet*, **1**, 127-30.
- Griggs, R.C., Jozefowicz, R., Kingston, W., Nair, K.S., Herr, B.E., and Halicis, *In myotonic muscular dystrophy*. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **53**, 1011-13.
- Mertens, H.G. and Zschocke, S. (1965). *Neuromyotonie*. În: *Klinische Wochenschrift*, **43**, 917-25.
- Rüdel, R., Ricker, K., and Lehmann-Horn, F. (1988). *Transient weakness and altered membrane characteristics in recessive generalized myotonia (Becker)*. În: *Muscle and Nerve*, **11**, 202-11.
- Streib, E.W. (1987). *Paramyotonia congenita: successful treatment with tocainide. Clinical and electrophysiologic findings in seven patients*. În: *Muscle and Nerve*, **10**, 155-62.
- Swick, H.M., Werlin, S.L., dodds, W.J., and Hogan, W.J. (1981). *Pharyngoesophageal motor function in patients with myotonic dystrophy*. În: *Annals of Neurology*, **10**, 454-7.
- van der Meché, F.G.A., Boogaard, J.M., and van den Berg, B. (1986). *Treatment of hypersomnolence in myotonic dystrophy with a CNS stimulant*. În: *Muscle and Nerve*, **9**, 341-4.
- van't Hoff, W. (1962). *Familial myotonic periodic paralysis*. În: *Quarterly Journal of Medicine*, **31**, 385-402.
- Walton, J.N. and Warrick, C.K. (1954). *Osseous changes in myopathy*. În: *British Journal of Radiology*, **27**, 1-15.

## 22.5 Miopatiile inflamatorii

Miopatiile inflamatorii constituie grupul cel mai mare de miopatii dobândite care pot să apară atât la vârsta adultă cât și la copii. Trăsătura comună pentru acest grup este prezența infiltratelor celulare inflamatorii în mușchii scheletici, acompaniate de obicei de distrugerii de fibre musculare. Unele sunt de natură identificabilă: virală, bacteriană sau cu alți agenți infecțioși; altele sunt determinate de mecanisme imunologice. Tabelul 22.2 conturează clasificarea generală a acestor boli, tabelul 22.3 enumeră cauzele miozitelor acute virale iar în tabelul 22.4 sunt listate infecțiile micotice și parazitare care pot determina apariția acestor suferințe musculare.

**Tabelul 22.2. Clasificarea miopatiilor inflamatorii**

Datorate agenților infecțioși
virale
bacteriene
fungice
cu protozoare
helmintice
Idiopatice
generalizate
polimiozite
dermatomiozite
miozite cu incluzii corpusculare
miozite granulomatoase
miozite cu eosinofilie
focale
miozite focale interstițiale
miozite focale cu eosinofilie
miozite locale nodulare
miozite monomelice
miozite orbitale
inflamatorii pseudotumorale
miozite proliferative

Reprodus după Mastaglia și Walton (1992), cu permisiune.

## Miopatiile datorate agenților infecțioși și parazitari

### Miozitele virale

Unele virusuri ADN și ARN pot fi cauza unor miopatii acute (tabelul 22.2). Sindroamele clinice sunt variate: de la miozitele localizate autolimitante până la miopatii necrotice generalizate asociate cu mioglobulinurie (rhabdomyoliza acută).

### Gripa

Există o mialgie comună, difuză, care poate preceda sau însoți gripa, dar există și o miozită postgripală ale cărei manifestări sunt bine definite. Acest sindrom este întâlnit la o săptămână după atacul de gripă și este caracterizat prin redoare musculară cu dureri severe și uneori cu edematierea maselor musculare, mai ales la nivelul gambelor, uneori fiind implicată și masa musculară a coapselor. Vindecarea este de obicei spontană și se produce într-o săptămână. CK serică este crescută. Ocazional pot să apară semne de miopatie inflamatorie necrozantă cu mioglobulinurie. Miozita postgripală apare mai ales la copii după gripe cu virusuri B, A<sub>2</sub> Hong Kong și cu virus A, dar ea poate fi observată și la adulți.



Enteroviroze

Virusurile B-Coxsackie, mai ales B<sub>1</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub> și B<sub>5</sub> determină pleurodinia epidemică (boala Bornholm), o boală autolimitată care apare în mod obișnuit în copilărie și care se caracterizează prin dureri acute și severe însoțite de redoare musculară la nivelul musculaturii umerilor, toracelui și abdomenului. S-au observat și miozite acute fulminante cu mioglobinurie datorate unor infecții cu virusuri Coxsackie dar și cu virusuri Echo și alte virusuri (tabelul 22.3).

Tabelul 22.3 Sindroamele de miozită acută virală și agenții etiologici

Miozite acute benigne
Gripa A și B
Virusuri paragripale
Adenovirusuri 2
Miozite mioglobinurice acute
Gripa A și B
Virusul parainfluenței 3
Coxsackie A <sub>9</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>3</sub> , B <sub>5</sub>
Echovirusul 9
Adenovirusul 21
Virusul herpes simplex 2
Virusul Epstein - Barr
Pleurodinia epidemică
Coxsackie B <sub>1</sub> , B <sub>3</sub> , B <sub>4</sub> , B <sub>5</sub>

Reprodus după Mastaglia și Walton (1992), cu permisiune.

Există argumente că virusurile Coxsackie și Echo pot precipita procese autoimune răspunzătoare de polimiozite și/sau dermatomiozite.

Infecțiile cu HIV și SIDA

Actualmente este recunoscut că multe sindroame neuromusculare apar la pacienții infectați cu HIV și mai ales în sindromul de imunodeficiență dobândită (SIDA). Au fost descrise numeroase neuropatii și miopatii. Miopatiile includ miozite nespecifice, miozite cu celule gigante, miopatii nemalinice, miopatii necrozante cu mioglobinurii și o miopatie datorată probabil tratamentului cu zidovudină. Fiziopatologia acestor sindroame este incertă; nu se știe dacă ele sunt datorate invaziei virale sau dacă sunt efectele imunodeficienței gazdei.

Sindromul de oboseală postvirotică

Această afecțiune debilitantă, altădată numită frecvent encefalomielită mialgică benignă, poate urma unor infecții virale iar unii autori au incriminat în mod direct infecția virală cu virusuri Coxsackie B, sugerând organicitatea acesteia prin persistența virusurilor în organism. Mulți autori de prestigiu cred, totuși, că în cele mai multe cazuri suferința este mai degrabă psihică decât organică, deseori datorată unei stări depresive severe și cronice postinfecțioase. Uneori, răspunsul la terapia cu antidepressive triciclice este foarte bun, dar la pacienții nevrotici și hipocondrici răspunsul terapeutic este mai slab.

Miozitele bacteriene

Miozitele acute supurative (tropicale)

Deși miozitele supurative pot complica rănirile penetrante sau escarele și uneori artritele piococice, ele sunt rare în țările dezvoltate. În țările tropicale și subtropicale, polimiozitele stafilococice supurative ale mușchilor scheletici sunt frecvente și

se întâlnesc mai frecvent la bărbați decât la femei; în general, cei afectați nu au antecedente personale patologice. Mușchii cel mai frecvent afectați sunt fesierii și mușchii coapselor. Pot apărea abcese unice sau multiple. Tratamentul se face cu doze mari de penicilină și drenaj chirurgical. Recuperarea funcțională este bună.

Miozitele cu clostridii

*Clostridium Welchii* produce o toxină și enzime cum ar fi colagenaza și hialuronidaza care determină necroza fibrelor musculare și a țesutului interstițial cu congestie vasculară, exsudate de fibrină, infiltrate polimorfonucleare intense și hemoragii. Toxina de clostridium poate afecta membrana plasmatică a fibrei musculare ce duce în secundar la necroza acesteia din urmă.

Această condiție cunoscută sub denumirea de „gangrenă gazoasă” se datorează unor răniri septice extinse ale musculaturii scheletice. Dacă infecția este controlată de antibiotice iar țesutul necrozat este îndepărtat în totalitate, regenerarea poate fi eficientă. Rămân însă o fibroză și atrofii musculare secundare importante.

Alte forme de miozite bacteriene

Miozitele tuberculoasă și sifilitică au devenit azi aproape necunoscute, deși în regiunile tropicale se mai pot întâlni granuloame musculare tuberculoase. Leziunile musculare leproase apar rar, mai ales când există o atrofie prin denervare determinată de granulomatoza nervilor intramusculari. Miozita poate fi o complicație ocazională a infecției cu *Borrelia burgdorferi* (boala Lyme).

Miozitele parazitare (tabelul 22.4)

Tabelul 22.4. Infecții musculare fungice și parazitare

Fungice
candidiazică
actinomicotică
coccidioidomicotică
sporotricozică
Cu protozoare
cu toxoplasma
sarcosporidiozică
tripanosomiazică
microsporidiozică
amoebiazică
Helmintică
trichinozică
cisticercotică
echinococotică

Reprodus după Mastaglia și Walton (1992), cu permisiune.

Infecțiile cu helminți

Trichineloză

Este cea mai frecventă infecție parazitară a mușchiului. Agentul etiologic este *Trichinella spiralis*, un nematod care infestează omul prin carnea de porc, de urs sau de cal insuficient tratată termic. Larvele trec prin mucoasa intestinului subțire și, prin căi limfatice sau sanguine, sunt diseminate în întregul organism. Mușchii sunt invadați după aproximativ 7 zile de la ingestia alimentului infestant. Apar mialgia severă și redoarea



musculară acompaniate uneori de scădere de forță musculară generalizată sau limitată la un grup muscular, cum ar fi cel al globului ocular. Frecvent, pot să apară edeme palpebrale și o erupție cutanată. Eosinofilia este obișnuită iar biopsia musculară demonstrează existența parazitului în faze variate de dezvoltare sau închistare. Cu excepția unor infestări severe, vindecarea este obișnuită.

### *Cisticercoza*

Este frecventă în India și în Europa de Est și mai puțin frecventă în alte părți ale lumii; cisticercoza rezultă din infestarea cu larve în stadiul de închistare a unei tenii a porcului, *Taenia solium*. Larvele de paraziți din intestin se răspândesc pe cale sanguină în tot organismul, cu precădere în mușchi și creier. În stadiul acut apar redoarea musculară, febra și eosinofilia; deseori, semnele de invadare ale mușchiului sau creierului sunt găsite mulți ani mai târziu, când pacientul se prezintă cu o miopatie hipertrofică sau cu epilepsie. Nodulii parazitari pot fi palpați în limbă sau în alți mușchi dar, uneori, poate să apară hipertrofia musculară importantă la nivelul membrelor. În țesutul interstițial al mușchilor pot fi găsite chisturi fuziforme la biopsia musculară.

### *Echinococoza*

Miozita este foarte rară chiar în țările în care boala hidatică este frecventă. Chistul muscular este de obicei unic, mare și înconjurat de țesut inflamator de granulație cu infiltrații eozinofilice. Uneori, chisturile mari se rup cu formarea unor chisturi multiple, secundare. Când sunt implicați mușchii, cei mai frecvent afectați sunt cei posteriori ai trunchiului, loja internă a coapsei, mușchii cefei și ai membrului superior.

## Infecțiile cu protozoare

### Toxoplasmoza

*Toxoplasma gondi* poate determina apariția unei miozite focale diseminate; protozoarul poate fi observat prin biopsie musculară. În focare, fibrele musculare necrotice sunt înconjurate de infiltrate cu neutrofile, limfocite și celule plasmatică. Pseudochisturile rotunde sau ovalare de 20 – 60 μm în diametru conțin multipli paraziți; pseudochisturile se pot observa ocazional și în fibre musculare aparent sănătoase.

### Sarcosporidioza

*Sarcocystis lindemanni* invadează rar mușchii scheletici ai omului iar când acest lucru se întâmplă aspectul clinic este tăcut, asimptomatic, parazitul fiind decelat întâmplător, cu ocazia unei biopsii musculare. Rareori, chisturile pline cu o mulțime de sporozoiți de 1 – 5 mm în lungime determină apariția unor dureri musculare, ușoară scădere de forță a acestora și abolirea reflexelor tendinoase.

### Tripanosomiaza cruzi (boala Chagas)

Această parazitoză din America de Sud este caracterizată prin polimiozită focală disemnată, miocardită și encefalomielită. Paraziții se localizează în fibrele musculare formând chisturi mici, cu pereți subțiri, plini cu tripanozomi; uneori este dificil de făcut deosebirea între aceste chisturi și pseudochisturile din toxoplasma.

## Miozitele fungice

Actinomicoza poate invada mușchii scheletici prin extensiune directă de la un focar infecțios pleural sau cutanat; abcesele fistulizate evacuează un material purulent care conține granule galbene, caracteristice, compuse din colonii fungice. Coccidioidomicozele și sporotricozele sunt cauze rare de apariție a unor granuloame în mușchi; în candidoza diseminată pot apărea febra, erupția cutanată, durerea musculară difuză și redoarea musculară.

## Afectări musculare în colagenoze, sarcoidoze și în sindromul Sjögren

În artrita reumatoidă secțiunile biopsiei musculare pot arăta focare de infiltrate celulare inflamatorii, dar aceste miozite nodulare focale nu sunt acompaniate de scădere de forță sau atrofii musculare. Acestea sunt secundar determinate de suferința articulațiilor. Rareori o miopatie inflamatorie de tip polimiozită sau dermatomiozită poate să complice o boală reumatoidă. Polineuropatia este o complicație mult mai frecventă.

În sarcoidoză, afectarea musculară poate determina slăbiciune și amiotrofii în musculatura proximală iar la biopsia musculară se pot observa granuloame sarcoide tipice. Durerea musculară localizată, edemul subcutanat și redoarea pot să apară ca urmare a infarctărilor musculare din poliarterita nodoasă și din granulomatoza Wegener. În lupusul eritematos sistemic (LES), afectarea musculară este unori severă și difuză, devenind confundabilă cu cea din polimiozită. Polimiozita acompaniază rar un sindrom Sjögren și poate complica boala cronică a respingerii grefei de către organismul gazdă. Ea apare mai des în bolile mixte de țesut conjunctiv în care coexistă trăsături ale sclerozelor sistemice, LES și artritelor. Modificări locale asemănătoare polimiozitelor pot fi găsite în mușchii de sub ariile morfeei lineare sau sclerodermiei.

**Tabelul 22.5. Clasificarea polimiozitelor (PM) și dermatomiozitelor (DM)**

În copilărie
miozite infantile
DM juvenilă
La adulți
PM izolată
DM izolată
PM sau DM asociate cu boli maligne
PM sau DM asociate cu colagenoze
PM sau DM asociate cu stări imunodeficitare
PM sau DM asociate cu alte tulburări sistemice
PM sau DM induse medicamentos
miozite cu incluzii corpusculare
miozite localizate nodulare
neuromiozite
miozite eosinofilice
miozite granulomatoase

Modificare cu permisiune după Mastaglia și Walton (1992).

## Polimiozitele și dermatomiozitele

Acești termeni sunt în general utilizați pentru identificarea unui grup de cazuri în care slăbiciunea și atrofia musculară pot fi asociate cu dureri și redori musculare sau cu aspecte ale unor forme de colagenoză. Cazurile cu modificări cutanate sunt îndreptățit denumite dermatomiozite; aceste sindroame idiopatice exclud tulburări ca polimialgia reumatică precum și miozitele infecțioase sau parazitare descrise mai sus. O clasificare a polimiozitelor și dermatomiozitelor bazată pe cunoștințele actuale este dată în tabelul 22.5.



## Etiologie

Faptul că miozita alergică experimentală poate fi produsă la animale prin injecție de omogenate musculare cu adjuvant Freund și că limfocitele pacienților cu polimiozită sunt citotoxice pentru mușchii din culturile de țesut susține punctul de vedere că acest sindrom este datorat la om hipersensibilității întârziate mediate limfocitar sau imunității mediate celular. Rolul jucat de limfocitele T *killer* în distrugerea fibrelor musculare a fost amplu confirmat în cazul polimiozitelor. Studiile imunocitochimice care folosesc anticorpi monoclonali *markeri* au arătat că multe leucocite din infiltratele celulare sunt celule T activate cu un amestec de celule CD8 + (*supresor/citotoxic*) și CD4 + (*helper/inducer*) precum și cu macrofage. Antigenele complexe de histocompatibilitate majore din clasa I (MHC), exprimate pe suprafața fibrelor musculare care nu sunt necrozate, suferă invazia limfocitară, ceea ce susține punctul de vedere că distrugerea de fibre musculare este determinată de limfocite T citotoxice, pentru că aceste celule necesită prezența de molecule MHC din clasa I pentru a-și exercita acțiunea lor. În dermatomiozite, mai ales în forma din copilărie, modificările microvasculare care în aparență seamănă cu microinfarctele sunt obișnuite. Imunoglobulinele și complexul antimembrană C5b-9 sunt deseori găsite în pereții vaselor de sânge, infiltratele celulare conțin o cantitate mare de celule B și arată o rație crescută CD4+ /CD8+. În aceste condiții, pare că există o stimulare a celulelor B dependentă de celulele T *helper* pentru secretarea imunoglobulinelor. Astfel, în polimiozite, procesele autoimune sunt în mod primar mediate celular, pe când în dermatomiozite acestea sunt în mare parte, dacă nu în totalitate, mediate umoral. Această situație poate deci sugera că polimiozita, boală în care clinica arată că procesul patologic este limitat la mușchi, poate fi privită ca o boală autoimună cu specificitate de organ, în timp ce cazurile care arată și implicarea pielii și articulațiilor pot fi privite ca manifestări musculare ale unei boli autoimune fără specificitate de organ. Bine cunoscuta relație dintre polimiozită și dermatomiozită, pe de-o parte, și boala malignă, mai ales cea de la bărbații de peste 45 de ani, pe de altă parte, sugerează că suferința este uneori un rezultat al unui răspuns autoimun condiționat de prezența unui cancer. Relațiile strânse între aceste suferințe și alte boli ale țesutului conjunctiv sunt susținute de existența unor cazuri care pot prezenta în mod succesiv manifestări de polimiozită, LES și/sau sclerodermie sau scleroze sistemice.

Polimiozitele apar în lumea întreagă la multe rase și la ambele sexe. La adulți este mai frecventă decât distrofia musculară; la copil situația este inversă. Aproximativ 15 % din cazuri apar până la vârsta de 15 ani, alte 15 % apar între 16 și 30 de ani, 25 % apar între 31 și 45 de ani și 33 % apar între 46 și 60 de ani. Polimiozitele pot debuta spontan sau pot urma unor boli febrile sau administrării unor medicamente variate ca sulfonamidele sau penicilamina.

## Simptome și semne

În afara unor cazuri acute rare în care apar durerile musculare, febra, modificarea stării generale și instalarea unor paralizii cu progresie rapidă, deseori asociate cu deficit respirator, cazurile obișnuite au un debut subacut sau cronic. Durerea și redoarea musculară ca și disfagia apar la aproximativ 1/2 din cazuri. La 2/3 din cazuri se observă modificări cutanate sub forma unor eriteme întinse cu descuamări, mai ales în regiunea feței și pe ariile expuse ale trunchiului, alteori pe tegumentele întregului

corp. Eritemele și edemele periorbitale heliotrope sunt în mod particular caracteristice ca și congestia paturilor unghiale. Uneori, modificările cutanate sunt minore, cu un *rash* „în fluture” pe față, alteori, mai ales la copii, pot apărea ulceratii la nivelul proeminențelor osoase însoțite de calcificări subcutanate. Sindromul Raynaud este frecvent întâlnit și la mulți pacienți tineri se pierde elasticitatea cutanată la nivelul degetelor, feței și toracelui anterior, modificări greu de deosebit de cele din sclerodermie sau acroscleroză.

Durerile și redoarea articulațiilor apar la un moment dat la aproximativ un sfert dintre pacienți. Mușchii proximali ai membrelor sunt aproape invariabil implicați iar mușchii cefei sunt frecvent afectați (la aproape un sfert dintre pacienți), însă puțini dintre ei au dificultăți în menținerea capului în poziția normală. Implicarea mușchilor distali ai membrelor este mai rară, dar scăderea de forță musculară este generalizată la aproape o treime din cazuri, iar când această slăbiciune are o evoluție subacută sau cronică apar contracturile musculare (miozită fibrozantă cronică). Deficitul de motilitate facială și afectarea mușchilor oculari extrinseci sunt rare. Uneori apare o fatigabilitate musculară ca în miastenie, care răspunde parțial la edrofoniu sau la neostigmină dar tratamentul cu aceste droguri produce de cele mai multe ori ameliorări temporare. Reflexele tendinoase pot fi diminuate la nivelul mușchilor afectați, dar uneori pot fi surprinzător de vii în ciuda forței scăzute.

## Diagnostic

În multe cazuri, aspectul clinic este caracteristic dar, când afectarea cutanată și articulară sunt discrete și evoluția bolii este subacută, pot să existe confuzii cu distrofia musculară sau cu diverse miopatii metabolice. La pacienții de peste 55 de ani, polimialgia reumatică deseori asociată cu arterita cu celule gigante poate fi o posibilitate de confuzie diagnostică dar, la aceste cazuri, durerea și înțepeneala împiedică efectuarea mișcărilor și nu scăderea de forță musculară; în aceste cazuri, examenul EMG și al enzimelor serice sunt normale iar VSH este întotdeauna crescută.

Modelul implicării musculare în polimiozită și dermatomiozită nu are selectivitatea caracteristică distrofiei musculare, potasiul seric, calciul și fosforul au valori normale iar semne asociate de boli endocrine sunt absente. CK serică este deseori mult crescută în cazurile acute sau subacute; VSH este deseori dar nu întotdeauna crescută și poate exista o creștere a gamaglobulinelor serice, cu o creștere ocazională marcată a IgG. Electromiografia arată un model miopatic la contracția voluntară, dar pot exista în plus potențiale de fibrilație spontane, unde ascuțite pozitive și rare descărcări pseudomiotonice înregistrate din mușchii în repaus. Biopsia musculară evidențiază necroze întinse cu fagocitarea fibrelor musculare și infiltrate celulare inflamatorii perivascularare și interstițiale constând mai ales din limfocite și celule plasmatiche. În polimiozite predomină necroza de fibre musculare, regenerarea și infiltratele inflamatorii interstițiale, în timp ce în dermatomiozite cele mai frapante modificări sunt atrofiile perifasciculare și infiltratele celulare perivascularare cu evidențierea proceselor vasculitice (cele din urmă mai bine exprimate la copii). Totuși, este important de notat că în unele cazuri tipice o biopsie musculară unică poate da rezultate negative sau nespecifice.

## Tratament

Aceste afecțiuni trebuie tratate cu 60 mg prednison pe zi, timp de 4 – 5 zile, cu reducerea dozei în zilele următoare la 50 mg pe zi, apoi ajustarea acesteia în raport de nivelul seric al CK și de starea clinică. Uneori sunt necesare doze mai mari de prednison,



până la 120 mg/zi. Tratamentul cu prednison din două în două zile (*alternate - day treatment*) poate să înceapă când controlul terapeutic a fost realizat și este mai avantajos de administrat copiilor pentru că minimizează efectele secundare ale corticoterapiei la aceștia, mai ales cele legate de încetinirea creșterii. Corticoterapia trebuie menținută perioade lungi, uneori mai mulți ani, și apoi, la momentul oportun, trebuie retrasă cu scăderea progresivă a dozelor. Infecțiile urinare și respiratorii trebuie tratate cu antibiotice, iar în unele cazuri poate deveni necesară asistarea respiratorie intermitentă. Cei mai mulți autori asociază la prednison și un drog imunosupresor ca azatioprina, metotrexatul sau ciclofosfamidă în doze dependente de starea bolnavului, vârsta acestuia și greutatea sa. Astfel, în mod obișnuit, azatioprina se administrează în doze de 100 mg zilnic, aproximativ 6 luni de la debutul bolii, după care doza se înjumătățește pentru încă 6 – 12 luni. În dermatomiozita severă a copilului cu vasculită se administrează parenteral 2 mg prednison la 6 ore, timp de o lună, urmat de tratamentul oral cu prednison din două în două zile; agenții chelatori nu par să influențeze calcinoza, dar probenecidul poate fi uneori eficient. Engel și Emslie-Smith au constatat că administrarea în bolus intravenos a metilprednisolonului este superioară tratamentului oral, mai ales în cazuri grave. Ciclosporina A s-a dovedit eficientă în unele cazuri rezistente, mai ales la copii, dar ea poate produce o miopatie *per se*. Dacă toate tratamentele de mai sus rămân ineficiente, se poate încerca tratamentul prin iradiere a țesuturilor limfoide sau a întregului corp; tratamentul intravenos cu imumoglobuline poate avea efecte favorabile surprinzătoare dar, în prezent, este foarte costisitor. Plasmafereza este utilă în cazuri severe de dermatomiozită; ea determină remisiuni temporare prompte, spre deosebire de efectele oarecum întârziate ale steroizilor și agenților imunosupresori.

### Varianțele clinice ale polimiozitelor și dermatomiozitelor

Miopatia sarcoidă, polimialgia reumatică și miozitele nodulare focale au fost deja menționate. Alte boli înrudite sunt cele ce urmează.

#### Miozita nodulară localizată

Este o afecțiune rară în care apar tumefacții dureroase în unul sau mai mulți mușchi scheletici (cum ar fi cvadricepsii sau chiar maseterii) la care biopsia demonstrează o necroză masivă a fibrelor musculare cu infiltrări celulare. Mulți pacienți vor prezenta semnele și simptomele unei polimiozite difuze.

#### Miozita infantilă

Este o afecțiune rară cu modificări inflamatorii tipice la biopsia musculară; această miozită determină slăbiciune și atrofii musculare cu hipotonie, care apar la nou-născuți sau în prima copilărie. Apariția artrogripozei la unele cazuri a ridicat problema unor infecții intrauterine. Se poate asocia microcefalia cu întârziere intelectuală și în timp ce manifestările musculare pot fi influențate favorabil de corticoterapie, cele ale sistemului nervos central rămân neinfluențate.

#### Neuromiozita

Acest termen se folosește pentru a identifica cazuri cu afectare clinică sau paraclinică concomitentă a nervilor periferici. Miopatia inflamatorie și o polineuropatie demielinizantă pot

apărea împreună la pacienții cu colagenoze sau cu boli maligne. Nu este deci surprinzător că o boală autoimună care afectează mușchiului să afecteze totodată și nervii periferici. A privi neuromiozita ca pe o entitate morbidă de sine stătătoare este nefolositor și chiar fals.

### Miozita cu incluzii corpusculare

Această miozită este o varietate distinctă a miopatiilor inflamatorii idiopatice. Este o miopatie relativ cronică neasociată cu colagenoze sau boli maligne. Apare mai ales la bărbații între 60 și 70 de ani, dar poate fi văzută ocazional la pacienți mai tineri. O scădere de forță musculară nedureroasă și lent progresivă afectează atât musculatura distală cât și pe cea proximală, observându-se deseori și disfagie. Evoluția este variabilă, unii pacienți devenind handicapați într-un interval de 2 ani. Tratamentul cortizonic și/sau cu agenți imunosupresori este în mod obișnuit neeficient.

Trăsătura anatomopatologică distinctivă a acestei afecțiuni este în primul rând apariția unor incluzii granulare albastrii în jurul unor vacuole aparent crestate sau crăpate din fibrele musculare colorate cu hematoxină - eosină. Aceste granule pot fi îndepărtate cu solvenți pentru grăsimi; ele par să aibă o activitate fosfatazică acidă iar ultrastructural sunt compuse din spirale polimorfice membranare. Este vizibil, de asemenea, un infiltrat celular inflamator interstițial. O altă trăsătură distinctivă este că la microscopia electronică se observă mase de filamente sau microtubuli filamentosi, cu diametrul de 15 – 18 nm, în interiorul nucleului sau citoplasmei fibrei musculare. Sugestia că această afecțiune este datorată unei infecții cronice cu virus urlian nu mai este acceptată; cum reacția celulelor T citotoxice care apare în această boală poate fi direcționată împotriva mai multor antigene virale, este încă nesigur dacă unul sau mai multe virusuri sunt implicate. Nu s-a realizat încă izolarea virusurilor din fibrele musculare.

### Polimiozita eosinofilică

Această miopatie inflamatorie rară apare ca parte a unui sindrom hipereosinofilic caracterizat prin eosinofilie, anemie, hipergamaglobulinemie, afectare pulmonară și cardiacă, modificări cutanate, neuropatii periferice și encefalopatie. Miozita se manifestă cu o tumefacție musculară sensibilă la nivelul gambei sau coapsei, mimând localizarea miozitei modulare. CK serică este crescută și deseori se dezvoltă miopatii proximale mai extinse.

Afecțiunea poate fi ușor confundată cu fasciita eosinofilică sau perimiozita care poate apărea spontan sau în alte cazuri după administrarea de L-triptofan (probabil ca răspuns la un contaminant). Afecțiunea determină apariția de dureri difuze în membre și redoare musculară, mai rar un sindrom mialgic recurent, de obicei fără alte manifestări sistemice sau cu VSH sau CK crescute dar cu eosinofilie în sângele periferic. Poate răspunde favorabil la steroizi.

### Miozita granulomatoasă

Leziuni granulomatoase ca cele din sarcoidoză apărute în afara oricărui alt semn de sarcoidoză și ducând la aspectul clinic de polimiozită constituie trăsătura principală a acestei miozite. Răspunsul la tratamentul cu steroizi este la fel de bun ca în polimiozitele subacute.



## Evoluție și prognostic

Chiar fără tratament, evoluția acestor boli este variabilă. Uneori aceasta este fluctuantă, cu exacerbări și remisiuni spontane. Deteriorarea progresivă cu evoluție fatală în câteva săptămâni sau luni este constatată, mai ales în dermatomiozita acută dar, uneori, se pot observa opriri spontane din evoluție. Evoluțiile insidioase și lent progresive se observă la vârste medii iar recuperările spectaculoase se pot observa rareori la copii. Înaintea erei steroizilor, mortalitatea era de 50 %. Cu tratamentul modern agresiv, 50 % dintre bolnavi se pot vindeca iar la 25 % dintre ei progresia bolii este oprită.

Incidența crescută a asocierii cu bolile maligne indică faptul că toți pacienții care dezvoltă acest sindrom la vârste medii sau avansate trebuie investigați pentru neoplazii oculte. Prognosticul este mai bun la copii și adulți tineri; după vârsta de 30 de ani unii dintre adulți vor face o colagenoză (LES sau scleroză sistemică) care nu va răspunde la tratament în timp ce după vârsta de 50 de ani prezența unei boli maligne mai ales la bărbații cu dermatomiozită întunecă prognosticul prin această asociere.

## Bibliografie

- Arahata, K. and Engel, A.G. (1984). *Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: Quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T cells*, In: *Annals of Neurology*, 16, 193-208.
- Bennington, J.L. and Dau, P.C. (1981). *Patients with polymyositis and dermatomyositis who undergo plasmapheresis therapy: pathologic findings*. In: *Archives of Neurology*, 38, 553-60.
- Bunch, T.W. (1981). *Prednisone and azathioprine for polymyositis: longterm follow-up*. In: *Arthritis and Rheumatism*, 24, 45-48.
- Carpenter, S., Karpati, G., Heller, I., and Eisen, A. (1978). *Inclusion body myositis: a distinct variety of idiopathic inflammatory myopathy*. In: *Neurology*, 28, 8-17.
- Chou, S.M. (1988). *Viral myositis*. In: *Inflammatory diseases of muscle* (ed. F.L. Mastaglia), pp. 125-53, Blackwell, Oxford.
- Cumming, W.J.K., Weiser, R., Teoh, R., Hudgson, P., and Walton, J.N. (1977). *Localised nodular myositis: a clinical and pathological variant of polymyositis*. In: *Quarterly Journal of Medicine*, 46, 531-46.
- DeVere, R. and Bradley, W.G. (1975). *Polymyositis: its presentation, morbidity and mortality*. In: *Brain*, 98, 637-66.
- Emslie-Smith, A.M. and Engel, A.G. (1990). *Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study*. In: *Annals of Neurology*, 27, 343-56.
- Engel, A.G. and Arahata, K. (1986). *Mononuclear cells in myopathies: quantitation of functionally distinct subsets, recognition of antigen-specific cell-mediated cytotoxicity in some diseases, and implications for the pathogenesis of the different inflammatory myopathies*. In: *Human Pathology*, 17, 704-21.
- Engel, A.G. and Emslie-Smith, A.M. (1989). *Inflammatory myopathies*. In: *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery*, 2, 695-700.
- Engel, W.K., Lichter, A.S., and Galdi, A.P. (1981). *Polymyositis: remarkable response to total body irradiation*. In: *Lancet*, i, 658.
- Fukuyama, Y., Ando, T., and Yokota, J. (1977). *Acute fulminant myoglobinuric polymyositis with picornavirus-like crystals*. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 40, 775-81.
- Gross, B. and Ochoa, J. (1979). *Trichinosis: clinical report and histochemistry of muscle*. In: *Muscle and Nerve*, 2, 394-98.
- Heckmatt, J., et al. (1989). *Cyclosporin in juvenile dermatomyositis*. In: *Lancet*, i, 1063-6.
- Hewlett, R.H. and Brownell, B. (1975). *Granulomatous myopathy: its relationship to sarcoidosis and polymyositis*. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 38, 1090-9.
- Karpati, G. and Currie, S. (1988). *The inflammatory myopathies*. In: *Disorders of voluntary muscle*, 6th edn. (ed. Lord Walton of Detchant), pp. 619-46. Churchill Livingstone, Edinburgh.

- Mastaglia, F.L. and Walton, J.N. (1992). *Inflammatory myopathies*. In: *Skeletal muscle pathology*, 2nd edn. (ed. F.L. Mastaglia and Lord Walton of Detchant), pp. 453-91, Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Ojeda, V.J. and Mastaglia, F.L. (1988). *Miscellaneous conditions*. In: *Inflammatory diseases of muscle* (ed. F.L. Mastaglia), pp. 185-95, Blackwell, Oxford.
- Rose, A.L. and Walton, J.N. (1966). *Polymyositis: a survey of 89 cases with particular reference to treatment and prognosis*. In: *Brain*, 89, 747-68.
- Serratrice, G., Schiano, A., Pellissier, J.F., and Pouget, J. (1986). *Étude de 135 cas de polymyosites*. In: *Revue Neurologique (Paris)*, 142, 906-17.
- Stark, R.J. (1970). *Eosinophilic polymyositis*. In: *Archives of Neurology*, 36, 721-2.
- Walton, J.N. (1991). *The idiopathic inflammatory myopathies and their treatment*. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 54, 285-7.

## 22.6. Alte boli musculare

### Sindromul picioarelor neliniștite (Ekbom)

Etiologia sindromului Ekbom este necunoscută și el se manifestă prin dureri sau senzații neplăcute în membrele inferioare când pacientul se odihnește într-un fotoliu sau pe pat. Aceste senzații neplăcute duc la tendința de mișcare permanentă a picioarelor, însoțită uneori de crampe musculare care deranjează somnul sau siesta din fotoliu. Semnele fizice sunt absente iar EMG, vitezele de conducere în nervi și biopsia musculară sunt toate normale. Nu există dovezi că acest sindrom este provocat de o suferință musculară primitivă, el fiind prezent la pacienții uremici cu neuropatii; unele cazuri sunt fără îndoială idiopatice, patogenia fiind incertă. Unii pacienți au un răspuns favorabil la administrarea de clorpromazină și/sau diazepam sau fenitoin, levodopa părand să aibă efecte chiar mai bune.

### Sindromul tibial anterior

În mușchii tibiali anteriori, uni- sau bilateral pot să apară dureri severe, penibile, după eforturi musculare neobișnuite; cauza este o edemație ischemică a mușchiului în interiorul compartimentului său fascial inextensibil. Uneori, poate să se producă necroza musculară însoțită de dureri foarte severe. În cazurile cronice cu manifestări mai ușoare pot să apară episoade dureroase după eforturi fizice, ameliorate de descompresii chirurgicale ale lojii anterolaterale a gambei. Un sindrom similar a fost descris în musculatura antebrăului și mai frecvent în cea a coapsei, ambele datorate compartimentărilor fasciale locale inextensibile. Necroze de mușchi induse de efort în zone necompartimentate fascial (deci fără compresie musculară) s-au putut observa la alergătorii de maraton.

### Miozita osificantă progresivă

Osificări localizate în mușchii voluntari pot apărea după numeroase traumatisme locale legate de un anumit exercițiu sportiv sau de o anumită ocupație (de exemplu în cazul călăreților) și poate fi văzută ocazional în mușchii din jurul soldului, ca urmare a paraparezei spastice. Miozita osificantă progresivă este însă o boală determinată genetic, în care se întâlnesc multiple osificări larg răspândite în musculatura scheletică, de obicei precedate de



scleroza țesutului conjunctiv intramuscular. Multe cazuri apar în copilărie și afectează indivizii care deseori au și anomalii ale degetelor, mai ales la picior. Afectiunea este probabil datorată unei gene dominante cu penetranță incompletă. De obicei, debutează cu una sau mai multe tumefacții la nivelul mușchilor cefei (mimând torticolisul congenital) sau la nivelul mușchilor trunchiului, umerilor și mai des la nivelul celor ai centurii pelvine; aceste modificări musculare se osifică. Pielea care acoperă leziunea se poate ulceră, episodul terminal fiind de cele mai multe ori o pneumonie de aspirație. Evoluția poate să fie uneori și benignă, cu durată de câteva decade. Tratamentul cu difosfonat poate permite resorbția țesutului osos în unele cazuri.

### Sindromul omului țeapăn (*stiff - man syndrome*)

Acest sindrom se manifestă cu o rigiditate musculară fluctuantă dar progresivă însoțită de spasme musculare; el afectează bărbații adulți la care, după o fază prodromală constând din încordări musculare dureroase ale mușchilor axiali, încep să apară înțepeneli simetrice, continue ale musculaturii scheletice pe care se suprapun spasme dureroase ce pot fi precipitate de mișcări. Cauza acestui sindrom este incertă dar există dovezi de activitate crescută a sistemului neuronal adrenergic central care determină creșterea excitabilității motoneuronilor spinali. Deci, afectarea este mai de grabă neuronală decât musculară. De asemenea, în ser și în LCR s-au găsit anticorpi împotriva neuronilor și a terminalelor axonale GABA-ergice, fapt care sugerează o cauză autoimună pentru acest sindrom. Această afecțiune transmisă uneori dominant poate fi cu greu deosebită de neuromiotonie (a se vedea mai sus); la unii pacienți, semnele clinice și electrofiziologice ale celor două afecțiuni sunt suprapuse. Rezultate terapeutice bune se pot obține cu diazepam, baclofen, clonazepam sau valproat de sodiu.

### Alte miopatii variate

Printre miopatiile rare se pot enumera miopatia amiloidă care determină deficit motor proximal al membrelor sau hipertrofie musculară extinsă, la cei cu amiloidoză difuză, precum și o altă miopatie rară datorată metastazelor carcinoame musculare difuze.

### Bibliografie

- Auger, R.G., Daube, J.R., Gomez, M.R., and Lambert, E.H. (1984), *Hereditary form of sustained muscle activity of peripheral nerve origin causing generalized myokymia and muscle stiffness*. În: *Annals of Neurology*, **15**, 13-21.
- British Medical Journal (1975). *Acute muscle compartment compression syndrome*. În: *British Medical Journal*, **3**, 193-4.
- British Medical Journal (1987). *Restless legs syndrome*. În: *British Medical Journal*, **294**, 262-3.
- Brodeur, C., Montplaisir, J., Godbout, R., and Marinier, R. (1988), *Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study*. În: *Neurology*, **38**, 1845-8.
- Doshi, R. and Fowler, T. (1983), *Proximal myopathy due to discrete carcinomatous metastases in muscle*. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **46**, 358-60.
- Gorin, F., Baldwin, B., Tait, R., Pathak, R., Seyal, M., and Mugnaini, E. (1990), *Stiff-man syndrome: a GABAergic autoimmune disorder with autoantigenic heterogeneity*. În: *Annals of Neurology*, **28**, 711-14.
- Hikida, R.S., Staron, R.S., Hagerman, F.C., Sherman, W.M., and Costill, D.L. (1983), *Muscle fiber necrosis associated with human marathon runners*. În: *Journal of the Neurological Sciences*, **59**, 185-203.
- Jennekens, F.G.I. and Wokke, J.H.J. (1987), *Proximal weakness of the extremities as main feature of amyloid myopathy*. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **50**, 1353-8.
- Lancet (1989), *Compartment syndrome of the thigh*. În: *Lancet*, **ii**, 485-6.
- Miller, F. and Korsvik, H. (1981), *Baclofen in the treatment of stiff-man syndrome*. În: *Annals of Neurology*, **9**, 511-12.
- Moersch, F.P. and Woltman, H.W. (1956), *Progressive muscular rigidity and spasm (stiff-man syndrome)*. În: *Mayo Clinic Proceedings*, **31**, 421-7.
- Pitt, P. and Hamilton, E.B.D. (1984), *Myositis ossificans progressiva*. În: *Journal of the Royal Society of Medicine*, **77**, 68-70.
- Ringel, S.P. and Claman, H.N. (1982), *Amyloid-associated muscle pseudohypertrophy*. În: *Archives of Neurology*, **39**, 413-17.
- Russell, R.G.G., Smith, R., Bishop, M.C., Price, D.A., and Squire, C. (1972), *Treatment of myositis ossificans progressiva with a diphosphonate*. În: *Lancet*, **i**, 10-11.
- Spehlmann, R., Norcross, K., Rasmus, S.C., and Schlageter, N.L. (1981), *Improvement of stiff-man syndrome with sodium valproate*. În: *Neurology*, **31**, 1162-3.
- Telstad, W., Sørensen, Ø., Larsen, S., Lillevold, P.E., Stensrud, P., Nyberg-Hansen, R. (1984). *Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double-blind study*. În: *British Medical Journal*, **288**, 44-6.
- von Scheele, C. (1986), *Levodopa in restless legs*. În: *Lancet*, **ii**, 426-7.

## 22.7 Tulburări ale transmisiei neuromusculare

J. NEWSOM - DAVIS

### Miastenia gravis

#### Introducere

Miastenia gravis este o boală postsinaptică mediată imun, caracterizată prin fatigabilitate musculară. Ea poate debuta la toate vârstele. Este una dintre cele mai bine înțelese boli autoimune. Antigenul (receptorii de acetilcolină, AChR) și anticorpii anti-AChR au putut fi identificați la nivelul sinapselor neuromusculare și, respectiv, în serul majorității pacienților. S-a putut stabili și modalitatea prin care AChR sunt deteriorați și se pierd. Recunoașterea naturii autoimune a miasteniei gravis a ajutat la explicarea efectelor uneori benefice ale timectomiei și a dus la folosirea crescândă a medicației imunologice, ambele îmbunătățind prognosticul acestei boli.

Miastenia gravis afectează toate rasele, dar formele clinice pot varia la acestea. Miastenia oculară și debutul în copilărie sunt mai frecvente la populația orientală decât la cea caucaziană. Prevalența miasteniei gravis este de 7 - 9 la 100000 în Europa de Nord, ceva mai mare pentru femei decât pentru bărbați; cifre relativ similare ale prevalenței provin din Japonia. Incidența anuală este de aproximativ 4 la un milion.

#### Fiziopatologie

Transmisia neuromusculară depinde de deschiderea canalelor ionice ale zonei musculare receptoare de Ach (AChR) sub acțiunea eliberării cuantelor de ACh determinate de sosirea potențialului de acțiune al nervului la nivelul terminalei axonale.



Potențialul de placă motorie care rezultă poate determina potențialul de acțiune al fibrei musculare ce duce la contracția musculară. Anomalia primitivă în miastenia gravis este lipsa AChR observabilă prin reducerea captării unui blocant specific marcat radioizotopic,  $^{125}\text{I}$  -  $\alpha$  - bungarotoxină (BUTx), un component al veninului unui șarpe indian.

### *Mecanisme de pierdere a receptorilor de acetilcolină (AChR)*

Pierderea de AChR este determinată de anticorpi anti - AChR care sunt IgG heterogene și care pot fi detectați în ser prin teste radioimune (folosind  $^{125}\text{I}$  -  $\alpha$  BUTx) la aproximativ 85 % dintre pacienții cu miastenia gravis. Argumente pentru rolul patogenetic al autoanticorpilor sunt aduse de răspunsul clinic favorabil al plasmaferezei, de transferul unor modificări fiziopatologice similare la animalele de experiență prin injectare de plasmă sau IgG de la bolnavii de miastenis gravis și de realizarea unui model experimental al bolii la animale prin imunizare cu produse purificate având afinitate pentru AChR. Mecanisme prin care anticorpii anti - AChR determină lezarea și dispariția AChR includ liza mediată de complement, legături încrucișate cu reglări succesive și blocul agonist direct. Dintre acestea, liza mediată de complement pare să fie cea mai importantă. Imunoglobulinele și componentele complementului sunt prezente pe membrana postsinaptică iar studiile morfologice au stabilit în cazurile clare o simplificare marcată a faldurilor (crestelor) postsinaptice precum și lărgirea spațiilor sinaptice, aspecte congruente cu procese locale distructive. Când sunt severe, aceste modificări pot limita capacitatea de refacere completă, chiar dacă prezența autoanticorpilor este total suprimată.

### *Miastenia gravis „seronegativă”*

La 15 % dintre pacienții cu miastenia gravis tipică care sunt „seronegativi” pentru anticorpi anti - AChR prin testarea radioimună standard, factorii umorali apar fără îndoială că sunt responsabili de boală, deoarece pacienții răspund favorabil la plasmafereză și la administrarea de droguri imunosupresoare, iar prin plasma sau imunoglobulinele lor se poate transmite experimental boala neuromusculară la șoareci. Prin metode de colorare se poate decela existența complementului la nivelul plăcilor motorii ale acestor pacienți. La unii dintre aceștia, factorii activi pot fi copurificați cu IgM.

### *Anomaliile timusului*

Timusul este frecvent anormal în miastenia gravis. Cel mai frapant fapt este prezența sa la 60 % dintre pacienții care fac boala cu debut precoce (vârsta < 40 ani; tabelul 22.6). Se constată prezența în țesutul timic a multor foliculi limfoizi cu centre germinative care seamănă foarte bine cu cei găsiți în ganglionii

limfatici periferici. AChR sunt prezenți în celulele mioide timice atât în cazurile cu miastenia gravis cât și în cazurile non-miastenice. Totuși, numai în miastenia gravis celulele timusului sunt capabile să sintetizeze în mod spontan anticorpi anti - AChR, existînd o bogăție de celule T AChR - reactive. Deși timusul nu este singurul loc în care pot apărea anticorpi specifici (alte locuri includ ganglionii limfatici, sângele periferic și măduva osoasă), el pare să fie un loc important, fapt demonstrat și de efectele favorabile ale timectomiei la grupul de bolnavi miastenici cu debut precoce.

Un număr mic de pacienți (10 %) au un timom, o tumoră timică cu celule epiteliale, care apare situată în mediastinul anterior și în care celulele epiteliale sunt amestecate cu limfocite imature. Unele tumori sunt local invazive, putând însămânța în cavitatea pleurală, dar metastazările la distanță sunt rare. În mod curios, ablația timusului nu ameliorează întotdeauna miastenia gravis și, ocazional, timectomia poate induce apariția miasteniei până atunci oculte.

Grupul de pacienți cu debut tardiv (cu vârste de peste 40 de ani) au în mod obișnuit un timus normal sau atrofic, la fel ca și grupul de seronegativi.

### *Clasificare*

Miastenia gravis dobândită trebuie să fie deosebită de formele de boală ereditare/congenitale care nu sunt imunologice. Dar miastenia dobândită pare să fie o boală heterogenă (tabelul 22.6), afirmație argumentată de diferențele în patologia timusului, vârstele de debut, titrele anticorpilor anti - AChR și asocierile răspunsurilor imune. Aceasta implică diferențe în privința factorilor declanșatori. Astfel miastenia gravis indusă de penicilamină, care se întâlnește în artrita reumatoidă și în boala Wilson, prezintă o asociere HLA clasa II care o face deosebită de alte forme de miastenia gravis; în rest nu apar alte diferențe iar anticorpii anti - AChR sunt prezenți.

Diferitele subgrupe de miastenia gravis dobândită au indicații terapeutice diferite. Cazurile cu debut precoce răspund la timectomie în contrast cu cele cu debut tardiv sau seronegative, în timp de formele cu debut tardiv sau cele oculare seronegative par să răspundă în mod particular favorabil la terapie cu prednison. Miastenia gravis indusă de penicilamină dispare după câteva luni de la suprimarea administrării drogului.

Miastenia gravis neonatală este datorată transferului transplacentar al anticorpilor anti - AChR care duce la o boală miastenică tranzitorie a nou-născutului. Ca și în alte situații care reduc capacitatea fătului de a se mișca, poate să apară artrogripoza. Este interesant că miastenia gravis a nou-născutului s-a putut observa și în cazul mamelor cu miastenia gravis seronegativă, fapt ce aduce argumente suplimentare în favoarea naturii sale mediate prin anticorpi.

**Tabelul 22.6. Miastenia gravis – trăsături tipice și subgrupe clinice**

	Vârsta de debut (< 40 ani)	Vârsta de debut (> 40 ani)	Timomul	Negativitate serică	Indusă de penicilamină
Timusul	Hiperplazie	Atrofie	Timom	Normal (?)	Normal
Titul anti-AChR	Înalt	Scăzut	Intermediar	Absent	Scăzut
HLA-B8/DR3	+++ / ++	- / -	- / -	- / -	- / -
-B7/DR2	- / -	+ / -	- / -	- / -	- / -
-BW35/DR1	- / -	- / -	- / -	- / -	+ / ++
IgH-S $\mu$ 5,6kb	-	++	-	n/a	n/a
Clinic	Generalizată	Generalizată sau oculară	Generalizată	Oculară sau generalizată	Oculară sau generalizată



„Miastenia gravis familială“ este un termen nesatisfăcător, deoarece creșterea frecvenței familiale se poate produce atât prin mecanisme de dobândire cât și prin cele ereditare/congenitale. La gemenii monozigotici, concordanța pentru miastenia gravis dobândită este de aproximativ 50 %, în timp ce la gemenii dizigotici ea nu există.

### Trăsături clinice

Caracteristica esențială a miasteniei gravis este scăderea de forță a musculaturii scheletice, care se accentuează în paralel cu efortul fizic. Spre deosebire de oboseala mușchiului sănătos, în miastenia gravis nu există dureri asociate. O infecție, un stres emoțional sau folosirea unui relaxant muscular în timpul unei intervenții chirurgicale sub anestezie generală poate precipita apariția primului episod clinic manifest de miastenia gravis. Simptomele la femei pot fi accentuate premestruale sau 1–3 luni postpartum.

Simptomul de debut cel mai frecvent este diplopia și ptoza care apar la aproximativ 2/3 din cazuri, dar semnele oculare pot să apară oricând în evoluție. La unii bolnavi, simptomele rămân numai la mușchii globului ocular (miastenia – forma oculară) și titrul anticorpilor este de obicei scăzut sau absent. Mai frecvent, însă, simptomele sunt generalizate. Slăbiciunea musculară miastenică determină apariția unei vorbiri nazonate, a unor dificultăți în masticatie și deglutiție, care cresc pe măsura desfășurării actului alimentar; pot să apară regurgități nazale și un zâmbet tipic „rânjit“ („zâmbetul miastenic“). Uneori apar dificultăți de susținere a capului. Slăbiciunea musculară în membre afectează în mod particular brațele și mușchii proximali ai membrilor inferioare care determină uneori căderea pacienților. Afectarea mușchilor respiratori este rară ca afectare de debut, dar poate fi ulterior o complicație redutabilă mai ales la bolnavii cu slăbiciune a musculaturii bulbare.

Semnele miasteniei gravis sunt exclusiv motorii și uneori, în cazurile ușoare, pot fi puse în evidență numai după teste de oboseală. Stresurile emoționale pot accentua slăbiciunea mușchilor prin apariția, de exemplu, a ptozei și dizartriei după consumarea unor stări conflictuale. Diplopia poate fi accentuată o dată cu efortul vizual iar semnele oculare pot fi asimetrice. Ptoza de oboseală este deseori prezentă și determină bonavul să depună eforturi de menținere a ploapelor în poziție ridicată, eforturi care se aseamănă uneori cu un tic (semnul Cogan). Scăderea de forță se poate manifesta și în ocluzia palpebrală, în musculatura mimicii, în deschiderea sau închiderea gurii și în flexia sau în extensia cefei. La nivelul membrilor, slăbiciunea la efort este obișnuită în musculatura proximală dar și la nivelul tricepsului brahial și mușchilor mici ai mâinilor. Amiotrofiile sunt rare și apar numai la cazuri cu evoluție îndelungată. Reflexele tendinoase sunt vii; când ele sunt diminuate sau absente se ridică posibilitatea unui diagnostic alternativ, cum ar fi sindromul miastenic Eaton - Lambert.

Ocazional, pot apărea aritmii cardiace care sunt deseori însoțite de depistarea anticorpilor antifibră miocardică. Alte tulburări autoimune și alți anticorpi apar mult mai frecvent decât ar apărea întâmplător; aici pot fi incluse bolile tiroidiene, LES, polimiozitele, diabetul insulino-dependent, și, mai rar, sindromul Eaton - Lambert.

Istoria naturală a miasteniei gravis include o perioadă activă de 5 – 7 ani, care poate fi progresivă, urmată de o perioadă de relativă liniștire, deși recăderile ulterioare pot să apară. Remisiunile spontane apar la aproximativ 1 % din cazuri pe an și sunt mai obișnuite la copii și la cei cu boală seronegativă.

### Diagnostic

Prezența unui titru seric crescut de anticorpi anti - AChR ( $> 5 \times 10^{-10}$  mol/l) este specifică pentru miastenia gravis, fapt ce stabilește în mod definitiv diagnosticul. Titrurile de  $2-5 \times 10^{-10}$  mol/l sunt echivoce și sunt caracteristice pentru forma oculară. Când testul nu este disponibil sau când titrul este normal, trebuie făcut un test intravenos cu edrofonium (tensilon). În testul cu tensilon pot să apară efecte adverse, fiind necesar să existe la dispoziție un echipament de resuscitare precum și o premedicație cu 0,6 mg atropină administrată intravenos. O doză test de edrofonium 2 mg i.v. provoacă o îmbunătățire clară a fenomenului miastenic. În aceste cazuri o testare suplimentară nu mai este necesară. Altfel, trebuie administrate în continuare 6 – 8 mg; răspunsul este evident în aproximativ 30 s și durează în medie 5 minute.

Cel mai sensibil indicator electromiografic în defectul transmisiei neuromusculare este creșterea *jitter*-ului, (a se vedea capitolul 2.5) dar acesta nu este specific pentru miastenia gravis. La pacienții cu miastenie oculară *jitter*-ul poate fi crescut numai la nivelul orbicularului ochiului. Un decrement la stimularea electrică repetitivă de 3 c/s este detectabil la unii pacienți. În miastenia gravis seronegativă, care include pe mulți dintre cei cu miastenie gravis forma oculară, diagnosticul va depinde de trăsăturile clinice, de răspunsul la edrofonium și de anomaliile EMG.

Timomul este decelabil prin CT mediastinală, deși tumorile mari pot fi evidențiable și prin radiografii simple. Mulți pacienți cu timoame au niveluri serice decelabile de anticorpi antimușchi striati; aceștia din urmă pot fi decelați și la pacienții fără timoame. Timomul nu apare în miastenia gravis seronegativă. CT mediastinală poate decela un timom proeminent în miastenia gravis non – timomatoasă la grupul de bolnavi cu debut precoce.

### Tratament

#### Tratamentul anticolinesterazic

La toți pacienții se vor constata ameliorări simptomatice după administrarea de droguri anticolinesterazice, dar cele mai nete se obțin în cazuri de gravitate medie. Drogul de elecție este piridostigmina, administrată de 3 – 5 ori zilnic. Doza de început de 30 mg (pentru adulți) trebuie uneori crescută la 60 – 90 mg, dar dozele mari trebuie administrate cu precauție pentru evitarea apariției efectelor secundare colinergice și scăderea pragului de reacție a AChR la anticolinesterazice care a fost dovedită experimental la administrarea unor doze mari de astfel de droguri. Efectele secundare colinergice (colicile intestinale, secrețiile excesive) pot fi ameliorate de probantină (15 mg). Neostigmina nu pare să aibă avantaje clare asupra piridostigminei, având în plus o acțiune de mai scurtă durată. La pacienții în care simptomele persistă în ciuda unui tratament anticolinesterazic optim trebuie să se recurgă la terapii adiționale după cum se va vedea mai departe.

#### Timomul

Timomul trebuie extirpat pentru că există riscul extinderii locale prin infiltrare. Când extirparea este incompletă, este necesară radioterapia locală sau chimioterapia, mai ales în cazul însămânțărilor pleurale. În general, simptomele miastenice nu se ameliorează după timentomie și este necesară administrarea unui tratament imunosupresor postoperator (a se vedea mai jos).



### *Miastenia oculară*

Simptomele oculare care nu răspund la anticolinesterazice trebuie întotdeauna tratate cu prednisolon (formula de administrare alternativă, din 2 în 2 zile). Răspunsul terapeutic este mai bun, iar, dacă acesta lipsește, diagnosticul poate deveni incert. Mulți pacienți vor avea remisiuni complete. O doză inițială de 5 mg prednisolon din 2 în 2 zile, luată dimineața, poate fi crescută săptămânal cu 5 mg, continuându-se fie până la o remisiune totală fie până la atingerea unei doze maxime acceptabilă. Această doză ar trebui menținută 2 – 3 luni, apoi redusă progresiv (cu 5 mg pe lună) până la stabilirea dozei minime eficiente. De obicei, simptomele revin dacă corticoterapia este complet stopată.

### *Miastenia gravis generalizată seropozitivă cu debut precoce*

Pacienții cu simptome generalizate și debut precoce, seropozitivi, beneficiază de obicei de timentomie. Rezultatele unor statistici clinice consistente arată că 30 % dintre pacienți vor avea remisiuni și 40 – 50 % vor constata o îmbunătățire substanțială a stării lor într-o perioadă de 1–3 ani postoperator. La restul de cazuri efectele timentomiei par a fi nule. Timentomia este astfel tratamentul de elecție al acestui grup care rămâne simptomatic în ciuda administrării în mod optim a medicației anticolinesterazice. Cei mai mulți chirurghi optează pentru o abordare transsternală, în scopul de a extirpa total țesutul timic. Timentomia transcervicală este mai simplă, dar extirparea timusului poate rămâne deseori incompletă. Intubarea nazotraheală va fi necesară de obicei 24 de ore postoperator și cel mai bun lucru este ca bolnavul să rămână în secția de terapie intensivă câteva zile, din cauza riscului unei deteriorări rapide determinate de infecții intratoracice la care contribuie ineficiența tusei. Riscul infecției este redus de administrarea de cefuroximă (1,5 g i.v. x 3/24 ore) intra- și postoperator precum și de fizioterapie postoperatorie. Folosirea excesivă de anticolinesterazice trebuie evitată, mai ales administrate sistemic, pentru că ele cresc cantitatea de secreții bronșice.

### *Miniastenia gravis seropozitivă cu debut tardiv și seronegativă*

Dovezile că acest grup ar beneficia de timentomie sunt neconvingătoare. Mulți dintre bolnavi vor răspunde favorabil la medicația imunosupresoare care, în prezent, este considerată medicația de elecție pentru cei cu simptome generalizate inadecvat controlate cu piridostigmină.

### *Criza miastenică*

Crizele pacienților cu diagnostic cert de miastenia gravis vor fi tratate inițial pentru eliberarea căilor respiratorii superioare, ceea ce, de cele mai multe ori, înseamnă intubație orotraheală și, în secundar, medicamentos, cu anticolinesterazice. Tratamentele imunologice (plasmafereza și administrare de droguri imunosupresoare) vor fi apoi aproape întotdeauna necesare pentru ameliorarea stării pacientului.

### *Plasmafereza*

Este o metodă prețioasă de obținere a ameliorărilor de scurtă durată. Efectele cele mai bune se obțin printr-o procedură cu

durată de 4–5 zile, timp în care la fiecare schimbare se înlocuiesc 50 ml de plasmă pentru fiecare kg-corp. Ameliorarea maximă se obține la 2–3 zile după procedură și durează 2–4 săptămâni. Durata ameliorării depinde de severitatea bolii. Accesul venos *via* vena femurală s-a dovedit a fi cel mai lipsit de efectele nocive. Indicațiile acestei metode sunt:

- criza miastenică;
- controlul simptomelor pre- și posttimentomie la bolnavii cu scădere severă de forță musculară;
- la inițierea tratamentului cortizonic la pacienții cu formă generalizată sau bulbară de miastenia gravis, moment în care pot apărea deteriorări în starea bolnavilor;
- la bolnavii cu evoluție îndelungată care au necesitat multiple cure, inclusiv cu droguri imunosupresoare și care trebuie readuși sub control.

### *Tratamentul imunosupresor*

Acest tratament are valoare la bolnavii cu simptome necontrolate sau insuficient controlate de către anticolinesterazice sau de către timentomie în cazurile selectate pentru această operație. Prednisolonul singur sau în asociere cu azatioprina formează baza acestui tratament. Administrarea inițială de doze mari de prednisolon poate agrava simptomele miastenice. Acest risc este redus prin creșterea progresivă a dozei inițiale (10 mg la două zile) până la doza de 1–1,5 mg/kg corp administrată din două în două zile. Creșterea se face pe parcursul a două luni, interval în care încep să apară efectele favorabile.

Prednisolonul combinat cu azatioprina (2,5 mg/kg corp) se recomandă actualmente în cazurile severe de miastenia gravis. Azatioprina acționează lent și de aceea nu se prescrie ca medicament unic. Doza maximă tolerată va fi continuată până la remiterea totală a simptomelor sau până la atingerea maximumului de efect favorabil stabil; atingerea acestor obiective poate dura mai multe luni. Această doză poate apoi să fie redusă lent (de exemplu pentru prednisolon cu 5 mg/lună) până la valori minime capabile să controleze simptomatologia. La pacienții care primesc azatioprină, trebuie controlate săptămânal timp de 8 săptămâni hemoleucograma și funcțiile hepatice iar apoi controalele se vor face periodic, la 1–3 luni.

Unii pacienți nu tolerează tratamentul cu prednisolon și/sau azatioprină la doze maxime sau nu răspund favorabil după tratamentul adecvat aplicat timp de un an. La aceștia se va încerca tratamentul alternativ cu ciclofosamidă, metotrexat sau ciclosporină A, la care efectele secundare pot fi mai supărătoare. În cazurile rezistente a fost ocazional folosită iradierea limfoidă totală.

### *Prognostic*

Tratamentul imunologic a îmbunătățit prognosticul pacienților cu miastenia gravis. Plasmafereza împreună cu tehnicile de terapie intensivă sunt metode valoroase în tratarea cazurilor cu acutizări. Tratamentul cu prednisolon induce remisia sau îmbunătățirea remarcabilă la majoritatea pacienților cu miastenie oculară iar tratamentul combinat prednisolon - azatioprină aduce ameliorări substanțiale sau remisiuni în multe cazuri altădată nesatisfăcător controlate sau imposibil de controlat. Fără îndoială că aceste tratamente sunt nespecifice și pot produce efecte secundare inacceptabile. Într-o boală mediată de anticorpi cum este miastenia gravis, unde antigenul este cunoscut, imunoterapia selectivă va deveni posibilă în viitor.



## Sindromul miastenic Eaton - Lambert

Sindromul miastenic Eaton - Lambert (SMEL) este o boală a versantului presinaptic, mediată prin autoanticorpi, care determină scăderea de forță musculară predominant proximal și simptome autonome. Ținta antigenică sunt canalele de calciu dependente de voltaj (adică stimulate de potasiu) din terminalele axonale de care depinde eliberare de ACh. Acest sindrom se asociază specific în majoritatea cazurilor cu cancerul pulmonar cu celule mici (CPCM). Natura sa autoimună a fost relativ recent demonstrată și este de un interes particular pentru că stabilește legături necunoscute în prealabil între unele boli neurologice și cancere, oferind astfel un model de explicare a altor boli neurologice paraneoplazice.

Deși inițial recunoscut a fi asociat cancerului pulmonar, mai târziu acest sindrom a putut fi observat și în afara acestei asocieri. Cazurile din cea de a doua categorie apar la copii și la unii adulți. Prevalența cazurilor de SMEL asociate cu cancer pulmonar este de 2-3 ori mai mare decât a celor neasociate, dar incidența poate fi încă și mai mare pentru că, în cazurile cu asocieri, durata de supraviețuire a pacienților este mult mai scurtă. Un studiu prospectiv asupra apariției SMEL la pacienții cu CPCM stabilește o prevalență de aproximativ 3 %, ceea ce înseamnă o incidență anuală de 4 la un milion, cifră similară cu cea a miasteniei gravis, iar exprimat în alți termeni înseamnă că în Marea Britanie se decelează cam 250 cazuri noi pe an. Raritatea raportării acestei boli sugerează că în practica medicală acest diagnostic este uneori trecut cu vederea.

## Fiziopatologie

Defectul primar în SMEL este reducerea numărului de canale de  $Ca^{+2}$  dependente de voltaj la nivelul terminalelor axonale, ceea ce duce, în secundar, la scăderea numărului de vezicule (cuante) eliberate sub influența potențialului de acțiune al nervului cu consecința apariției unui bloc de conducere.

## Mecanismul degradării canalelor de calciu dependente de voltaj

Anticorpii IgG anticanale de calciu sunt responsabili de pierderea acestora. Argumentele pro includ răspunsul clinic la plasmafereză, reproducerea la șoareci de experiență a acelorași modificări fiziologice și morfologice prin injectare de IgG - SMEL precum și imunolocalizarea IgG - SMEL în zona activă presinaptică. Degradarea (pierderea) canalelor de calciu pare să se producă printr-o modulare secundară de către anticorpi bivalenți cu acțiune încrucișată asupra canalelor adiacente. În contrast față de miastenia gravis, în acest caz nu există dovezi de implicare a complementului în pierderea canalelor ionice.

Dezvoltarea testelor diagnostice radioimune pentru anticorpi anticanale de calciu a fost stânjenită de lipsa certitudinii asupra cărora dintre subtipurile recent descoperite de canale de calciu dependente de voltaj i se datorează eliberarea transmițătorului la nivelul terminalelor axonale. O toxină a unui melc marin radiomarcată -  $^{125}I$  -  $\omega$  - conotoxina, care este un blocant specific a canalelor tip N - detectează anticorpi prin teste imune la o parte dintre pacienți. Totuși, titrurile sunt clar crescute (peste cele ale martorilor) numai la 40 % dintre pacienți, mai ales la cei mai sever afectați.

## Rolul cancerului pulmonar cu celule mici

Cancerul pulmonar cu celule mici se crede că este de origine neuroectodermală și poate deci să aibă determinanți antigenici în sistemul nervos. Este tipul de cancer cu cele mai multe asocieri neurologice paraneoplazice care includ printre altele neuropatia senzitivă subacută, degenerările cerebeloase, encefalitele limbice și mielopatiile.

Canalele de calciu membranare dependente de voltaj sunt influențate de celulele CPCM, influxul de  $Ca^{+2}$  dependent de voltaj (adică stimulat de potasiu) putând fi demonstrat la nivelul liniilor celulare ale CPCM. Influxul de  $Ca^{+2}$  este substanțial redus în SMEL asociat cu CPCM, comparativ cu cazurile de control (SMEL neasociat cu CPCM) când celulele CPCM sunt preincubate în IgG-SMEL. Reducerea influxului de  $Ca^{+2}$  se corelează cu un index electromiografic al severității bolii. Canalele de calciu tumorale provoacă apariția de anticorpi anticanale de calciu, părere susținută de observația că infiltrația cu macrofage a tumorii este mai importantă decât în cazurile non - SMEL și că terapia specifică tumorală - rezecția sau radioterapia locală - este deseori urmată de îmbunătățirea afectării neurologice. Deci, în cazurile de SMEL, CPCM provoacă și susține răspunsul la autoanticorpi; stimulul în SMEL neasociat cu CPCM este încă necunoscut.

## Trăsături clinice

Sindromul miastenic Eaton - Lambert poate apărea cu sau fără cancer pulmonar cu celule mici. În prima posibilitate, tulburările neurologice preced în mod tipic apariția semnelor radiologice ale suferinței pulmonare cu 2 ani și în mod excepțional cu până la 5 ani, ceea ce înseamnă că răspunsul autoimun este inițiat precoce în această tumoare cu malignitate crescută. Ca și în alte boli autoimune, răspunsul imun particular crește progresiv. HLA - B8 este în mod clar crescut în SMEL neasociat cu CPCM, dar mai puțin convingător crescut în SMEL asociat cu CPCM. În ambele forme există o asocieri cu *markeri* specifici ai unor lanțuri grele imunoglobulinice.

Simptomele de debut sunt ale mersului: membrele inferioare par grele, înțepenite sau slabe. Simptome vegetative ca uscăciunea gurii, constipația, impotența la bărbați sunt de obicei prezente. Parezele sau paraliziiile bulbare sunt rare dar diplopia apare în unele cazuri. Oboseala (fatigabilitatea) musculară nu este trăsătura dominantă ca în miastenia gravis. Simptomele pot fi ușoare în unele cazuri, dar în altele pot fixa bolnavul la pat. Debutul este de obicei progresiv dar la unii pacienți este subacut, conturând boala în 2-3 săptămâni.

Mersul pacientului este legănat. Ptoza palpebrală este uneori prezentă iar mușchii feței și ai cefei pot fi slăbiți. La nivelul membrelor scăderea de forță poate fi uniformă dar musculatura proximală este mai sever afectată. Tonusul muscular este normal și nu există amiotrofii. Trăsătura diagnostică este o creștere de forță în primele momente ale unui efort maximal însoțită de reapariția unor reflexe tendinoase absente sau diminuate, testate înainte de efort. În cazuri avansate clinic, aceste manevre pot rămâne nedemonstrabile. Nu se pot decela tulburări ale sensibilității.

În SMEL apar cu frecvență crescută și alte boli autoimune: vitiligo, boli tiroidiene precum și incidența crescută a altor autoanticorpi.

## Diagnostic

Diagnosticul se pune pe baza unor date EMG caracteristice care constau în amplitudinea inițial redusă a unor potențiale de acțiune musculară culese cu electrozi de suprafață și evocate de aproximativ 6 stimulări electrice supramaximale ale nervului



corespunzător, urmate de creșterea cu mai mult de 100 % a amplitudinii răspunsurilor la continuarea stimulării. Electromiografia de fibră unică poate arăta un *jitter* crescut și un decrement anormal al răspunsului, dar nici unul din aceste ultime comportamente nu sunt specifice SMEL și diagnosticul poate fi eronat dacă nu se măsoară și răspunsul EMG cu increment descris mai sus. Detectarea creșterii clare a titrului anticorpilor anticanale de calciu prin testul cu  $^{125}\text{I}$  -  $\omega$  - conotoxină este un argument diagnostic puternic în favoarea prezenței SMEL la pacienții cu modificări EMG sugerând miastenia gravis. Biopsia musculară arată o lipsă frapantă de fibre musculare tip 1, suficient de neobișnuite pentru a putea sugera diagnosticul de SMEL la cazuri nediate diagnosticate sau insuficient diagnosticate prin alte metode. În cazurile cu manifestări clinice incomplete la pacienții cu risc de cancer pulmonar (fumători), investigațiile trebuie repetate la intervale regulate, chiar dacă inițial ele au fost negative.

### Tratament

Investigațiile trebuie să urmărească depistarea cancerului pulmonar. Dacă acesta este depistat și tratat, va avea loc o ameliorare clinică a SMEL cu remisie în 3–6 luni.

Mulți pacienți pot beneficia de administrarea orală de 3,4 - diaminopiridină 10 mg  $\times$  3 – 4 ori pe zi, cu creșterea dozei la 20 mg dacă este necesar. Acest drog acționează prin blocarea conductanței de  $\text{K}^+$  la nivelul terminalei axonale, prelungind astfel potențialul de acțiune al nervului și crescând posibilitatea de eliberare a transmițătorului. Acest drog poate determina apariția unor paretezii periorale și distale timp de aproximativ 90 minute după ingestie. Supradozarea provoacă o stare de excitație centrală și crize. Preparatul este în mod curent disponibil numai în centre speciale. Guanidina poate fi de asemenea utilă, dar riscul toxicității este mai mare.

Plasmafereza poate aduce beneficii pentru termen scurt în cazurile severe la ambele tipuri de SMEL. Prednisolonul (până la 100 mg la 2 zile) poate fi util în SMEL asociat cu CPCM. În SMEL neasociat cu CPCM, tratamentul care pare optim constă din asocierea de prednisolon cu azatioprină (2,5 mg/kg corp), unii pacienți fiind total recuperați cu acest tratament. Când rezultatul este bun, se va recurge la utilizarea pentru un timp îndelungat a unor doze minime eficiente. Timusul în SMEL este normal iar timectomia nu este indicată.

### Prognostic

În SMEL neasociat cu CPCM, prognosticul este substanțial îmbunătățit prin introducerea tratamentului imunosupresor, deși unii bolnavi sunt foarte rezistenți la acest tratament. În SMEL asociat cu CPCM, prognosticul bolii neurologice este bun la pacienții care supraviețuiesc peste 2 luni după tratamentul cancerului. Apariția SMEL mult înainte CPCM permite tratarea precoce a celui din urmă, cu prognostic vital și al suferinței neurologice mult îmbunătățite.

### Miastenia ereditară/congenitală

Această grupă de boli este heterogenă, diferită genetic și în care nu există anomalii imunologice. Cazurile pot fi sporadice sau transmise autosomal recesiv sau dominant. Defectul transmisiei neuromusculare poate fi presinaptic (tulburarea eliberării transmițătorului), postsinaptic (deficiența sau anomaliile AChR) sau datorat unui deficit de acetilcolinesterază.

Miniastenia ereditară/congenitală trebuie suspectată la copii rezultați din căsătorii consanguine care dezvoltă simptome precoce sau din familiile cu antecedente de miastenie. Absența decelării anticorpilor anti - AChR este un criteriu diagnostic esențial, iar un debut foarte precoce face din miastenie un diagnostic foarte puțin probabil. Examenul EMG poate arăta decrement iar *jitter*-ul este crescut în examinarea de fibră unică. O definiție deplină a tulburărilor necesită examene EMG, morfologice și un studiu de captare a  $\alpha$  - bungarotoxinei pe placa neuromusculară, vizualizat pe lamele de biopsie musculară. Unii pacienți răspund favorabil la administrarea intravenoasă de edrofonium (tensilon) și la administrarea orală de piridostigmină, dar acest tratament nu este eficient în toate formele de boală.

### Neuromiotonia dobândită

Neuromiotonia definește o stare cu contracții musculare continue și spontane determinate de hiperexcitabilitatea nervilor periferici. Pacientul simte pe deplin tresăririle musculare spontane și crampele musculare care apar după eforturi. Transpirația poate fi excesivă. Neuromiotonia dobândită este o afecțiune rară care apare spontan și este distinctă de neuromiotonia care se poate asocia cu neuropatiile ereditare senzomotorii. Examinarea pune în evidență miokimia (trăsăririle sau fasciculațiile musculare) care pot fi larg răspândite. Mușchii sunt câteodată hipertrofici. Reflexele pot fi normale sau diminuate, iar uneori forța musculară este scăzută.

Cercetările recente au arătat că unele neuromiotonii dobândite sunt mediate prin anticorpi. Această boală poate fi asociată cu timomul și cu miastenia gravis. Probe recente sugerează că ținta antigenică pot fi canalele de  $\text{K}^+$  dependente de voltaj de la nivelul terminalelor axonale care, în mod normal, controlează excitabilitatea nervoasă.

Diagnosticul se stabilește prin prezența descărcărilor EMG caracteristice. Ele constau din descărcări musculare în dublete, triplete sau multiplete a căror apariție este neregulată și frecventă. La mulți pacienți aceste descărcări anormale sunt controlate de către fenitoină sau carbamazepină. În cazurile rezistente se pot încerca plasmafereza sau terapia imunosupresoare.

### Bibliografie

- Drachman, D.B., Adams, R.N., Josifek, L.F., and Self, S.G. (1982), *Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis*. În: *New England Journal of Medicine*, 307, 769-75.
- Engel, A.G., (1990), *Congenital myasthenic syndromes*. În: *Neuromuscular Transmission: Basic and Applied Aspects* (ed. A. Vincent and D. Wray), pp. 200-5, Manchester University Press.
- Engel, A.G., Fukuoka, T., Lang, B., Newsom-Davis, J., Vincent, A., and Wray, D. (1987), *Lambert-Eaton myasthenic syndrome IgG: early morphologic effects and immunolocalization at the motor endplate*. În: *Annals of the New York Academy of Science*, 505, 333-45.
- Fambrough, D.M., Drachman, D.B., and Satyamurti, S. (1973). *Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors*. În: *Science*, 182, 293-5.
- Garlepp, M.J., Dawkins, R.L., and Christiansen, F.T. (1983). *HLA antigens and acetylcholine receptor antibodies in penicillamine induced myasthenia gravis*. În: *British Medical Journal*, 286, 338-40.
- Lang, B., Newsom-Davis, J., Wray, D., Vincent, A., and Murray, N.M.F. (1981). *Autoimmune aetiology for myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome*. În: *Lancet*, ii, 224-6.



- Newsom-Davis, J. (1992). *Diseases of the neuromuscular junction*. În: *Diseases of the nervous system*, (ed. A.K. Asbury, G.M. McKhann, and W.I. McDonald), pp. 197-212, W.B. Saunders, Philadelphia.
- Newsom-Davis, J. and Mills, K.R. (1993). *Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome): report of 5 cases and literature review*. În: *Brain*, **116**, 453-69.
- O'Neil, J.H., Murray, N.M., and Newsom-Davis, J. (1988). *The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases*. În: *Brain*, **111**, 577-96.
- Oosterhuis, H.J.G.H. (1984). *Myasthenia gravis*. În: *Clinical Neurology and Neurosurgery Monographs*, Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Patrick, J. and Lindstrom, J. (1973). *Autoimmune response to acetylcholine receptor*. În: *Science*, **180**, 871-2.
- Rodriguez, M., Gomez, M.R., Howard, F.M., and Taylor, W.F. (1983). *Myasthenia gravis in children: long term follow-up*. În: *Annals of Neurology*, **13**, 504-10.
- Sinha, S., Newsom-Davis, J., Mills, K., Byrne, N., Lang, B., and Vincent, A. (1991). *Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome)*. În: *Lancet*, **338**, 75-7.
- Vincent, A., Lang, B., and Newsom-Davis, J. (1989). *Autoimmunity to the voltage-gated calcium channel underlies the Lambert-Eaton myasthenic syndrome, a paraneoplastic disorder*. În: *Trends in Neurosciences* **12**, 496-502.
- Vincent, A. and Newsom-Davis, J. (1985). *Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays*. În: *Journal of Neurology and Neurosurgical Psychiatry*, **48**, 1246-52.
- Vincent, A., Li, Z., Hart, A., Barrett-Jolley, R., Yamamoto, T., Burges, J., Wray, D., Byrne, N., Molenaar, P., and Newsom-Davis, J. (1993). *Seronegative myasthenia gravis - evidence for plasma factor(s) interfering with acetylcholine receptor function*. În: *Annals of the New York Academy of Science*, **681**, 529-38.
- Willcox, N., Schluep, M., Ritter, M.A., Schuurman, H.J., Newsom-Davis, J. and Christensson, B. (1987). *Myasthenic and nonmyasthenic thymoma. An expansion of a minor cortical epithelial cell subset?* În: *American Journal of Pathology*, **127**, 447-60.
- Willcox, N. and Vincent, A. (1988). *Myasthenia gravis as an example of organ-specific autoimmune disease*. În: *B lymphocytes in human disease* (ed. G. Bird and J.E. Calvert), pp. 469-506, Oxford University Press.

## 22.8 Miopatiile metabolice și endocrine

D. HILTON - JONES

În această secțiune vor fi prezentate tulburări ale musculaturii voluntare care se presupune că apar fie ca rezultat al unor dezechilibre primare sau secundare ale metabolismului muscular intracelular, fie ca rezultat al unor dezechilibre în fluxul ionic, deși în multe situații mecanismul sigur nu a fost încă definit.

Termenul de miopatie metabolică este cel mai frecvent folosit în cazul acelor tulburări în care există un defect primar, de obicei o deficiență de enzimă, pe calea biochimică de generare a energiei necesare contracției musculare (sinteza de ATP). Acest grup cuprinde bolile mitocondriale care sunt extrem de importante și care au fost scoase din obscuritate și descrise pe parcursul ultimilor 20 de ani; ele sunt răspunzătoare de miopatii metabolice primare văzute în practica medicală în mod obișnuit și care vor face subiect de discuții într-un capitol următor (22.9).

Miopatiile endocrine, nutriționale și toxice, inclusiv cele induse de medicamente pot fi considerate miopatii metabolice secundare.

Modificarea conductanței membranare pentru sodiu din paraliziile periodice primare și modificarea conductanței pentru clor din miotonia congenita sunt în relație cu disfuncțiile canalelor ionice. Mecanismul tulburărilor homeostaziei calciului din hipertermia malignă rămâne incert, dar poate fi în relație cu disfuncția receptorilor și eliberarea de calciu în reticulul sarcoplasmic.

### Miopatiile metabolice primare

Sursa energetică principală a celulelor vii este adenosintrifosfatul (ATP). În timp ce în unele organe rata de utilizare a ATP este destul de constantă, în mușchii voluntari modificările de la repaus la o activitate susținută pot crește această rată de câteva mii de ori. Dacă cererea de ATP nu este satisfăcută, va apărea incapacitatea de contracție (de exemplu oboseala sau scăderea de forță musculară) care poate fi însoțită de distrugerea de fibre musculare. Se presupune că în multe miopatii metabolice primare simptomele derivă din insuficiența generării ATP și, deși aceasta ar putea fi o presupunere greșită, ea este totuși folositoare. Simptomele sunt deseori induse de o activitate musculară viguroasă care uneori rămâne fără efecte simptomatice; unii pacienți pot dezvoltă o miopatie progresivă cronică.

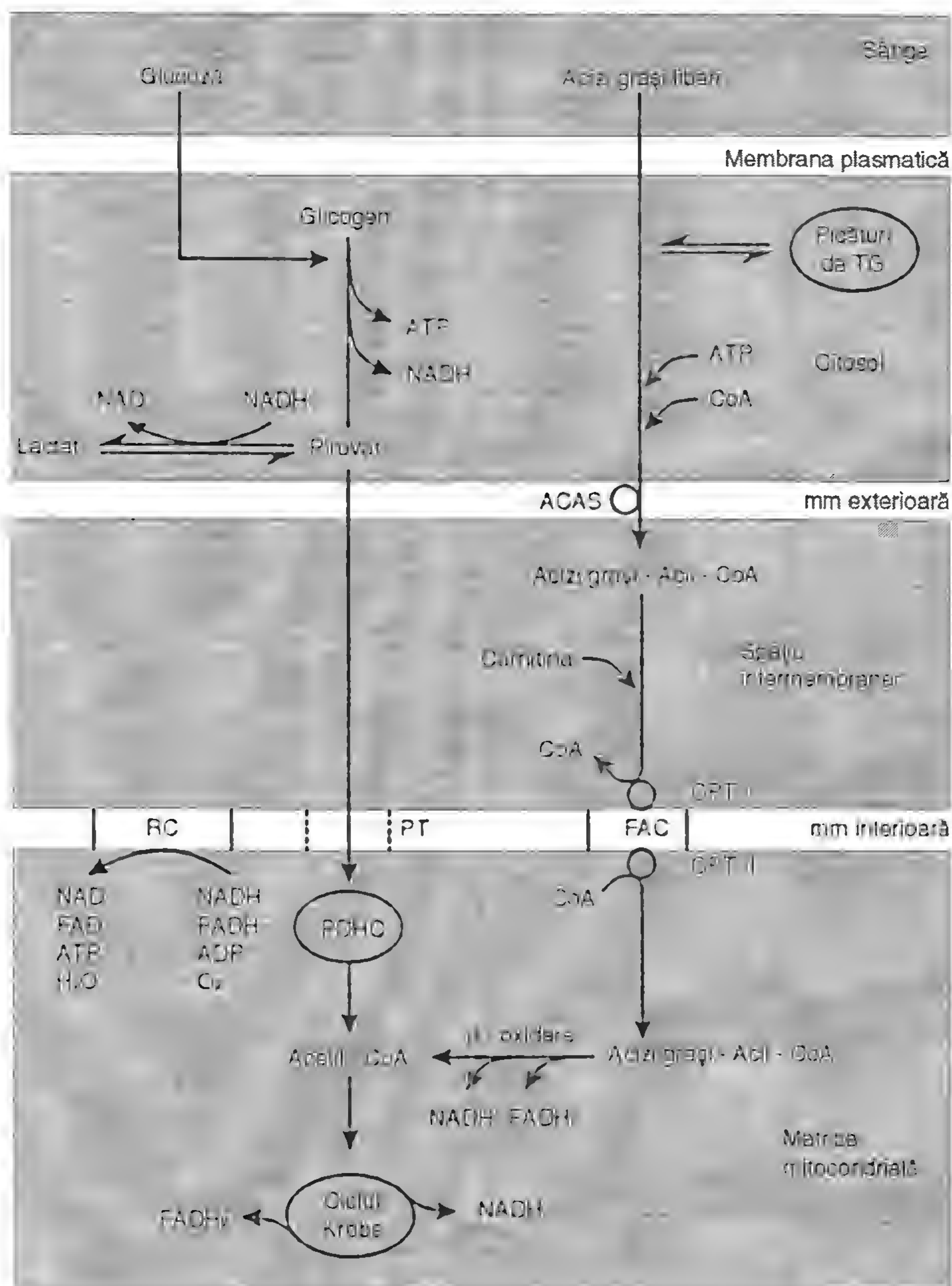
Substanțele majore producătoare de energie pentru geneza ATP în mușchii scheletici sunt glicogenul, acizii grași și glucoza (fig. 22.10). Contribuția fiecăreia dintre aceste substanțe depinde de stare de nutriție și, mai important, de intensitatea și durata exercițiului (efortului) muscular. O suprasimplificare a acestor căi metabolice ajută la înțelegerea unor trăsături clinice ale diferitelor forme de miopatie metabolică.

În repaus, sursa majoră producătoare de energie sunt acizii grași liberi circulanți cu o contribuție mai mică a glucozei circulante. Mici cantități de ATP pot fi generate în mod direct din glicoliză, dar mult mai importantă este reducerea cu producere macroergică de nicotinamid – adenin dinucleotidă (NADH) sau de flavin – adenin dinucleotidă (FADH<sub>2</sub>) din glicoliză, din  $\beta$ -oxidarea acizilor grași și din ciclul Krebs. Transferul electronilor lor la oxigenul molecular prin lanțul transportor de electroni al mitocondriilor eliberează energie pentru generarea ATP (fosforilare oxidativă).

Creșterea cererii de generare de ATP în cursul eforturilor musculare susținute nu poate fi asigurată numai pe această cale oxidativă. În aceste împrejurări, fluxul sanguin asigură eliberări insuficiente și inadecvate de oxigen și alte substanțe energetice iar compresia vaselor de sânge de către mușchii în contracție exacerbează deprivarea. ATP trebuie, așadar, generat pe o cale alternativă prin ruperea moleculelor de glicogen depozitate în fibra musculară. Lipsa relativă de oxigen duce la o creștere a nivelului de NADH și de piruvat. Acumularea de NADH va inhiba glicoliza și, în acest mod, generarea de ATP, fapt evitat prin reducerea piruvatului la lactat, ceea ce explică acidoza lactică observată în tulburările metabolismului oxidativ.

Procese adaptative au loc pe măsura continuării activității musculare; fluxul sanguin pentru mușchi crește, frecvența ratei respiratorii crește și acizii grași liberi sunt mobilizați din depozitele adipoase. Sursele principale de energie vor deveni stocul de glicogen din mușchi și acizii grași liberi circulanți cu o mult mai mică contribuție din partea glucozei circulante.





**Fig. 22.10.** Căile majore de producere a energiei în mușchii scheletici. ACAS: acyl - CoA sintetaza; ADP: adenosin difosfat; ATP: adenosin trifosfat; CoA: coenzima A; CPT: carnitin - palmitil transferaza; FAC: carnitin - acil - acizi grași; FAD: flavin - adenin dinucleotidă; FADH<sub>2</sub>: FAD redusă; mm: membrană mitocondrială; NAD: nicotinamid - adenin dinucleotidă; NADH: NAD redusă; PDHC: complex piruvat dehidrogenază; PT: piruvat translocază; RC: lanț respirator; TG: trigliceride.

Din cele de mai sus se pot face unele deducții confirmate și în practica clinică. Tulburările metabolismului glucozei și glicogenului pot fi asimptomatice în repaus, dar simptomatice în perioada incipientă a efortului muscular. Dacă este susținut un regim de efort muscular scăzut, simptomele pot fi minore, pe măsura creșterii oxidării acizilor grași (fenomenul celui de „al doilea suflu” din boala McArdle). Tulburările metabolismului acizilor grași, insuficiente să determine tulburări în repaus, devin simptomatice în timpul unei activități musculare susținute. Rolul central al fosforilării oxidative explică de ce tulburările lanțului respirator pot fi simptomatice în repaus. Aspectul clinic va depinde de defectul enzimatic, în funcție de faptul dacă acesta este restrâns la nivelul mușchilor scheletici sau este generalizat. Aspectele sistemice pot fi dominante în tulburări ale  $\beta$  - oxidazei și în bolile

mitocondriale, dar sunt absente în boala Mc Ardle pentru că defectul enzimatic are specificitate musculară.

### Tulburările metabolismului glucozei și glicogenului

Multe din glicogenoze au implicații semnificative în activitatea mușchilor scheletici. Căile metabolice majore și enzimele asociate acestor tulburări sunt ilustrate în fig. 22.11. Ele sunt tulburări transmise autosomal recesiv, cu excepția deficienței de fosfogliceratkinază care este transmisă recesiv prin cromozomul X. În cele mai multe dintre aceste tulburări, CK serică este crescută masiv după distrugerii musculare determinate de efort muscular.



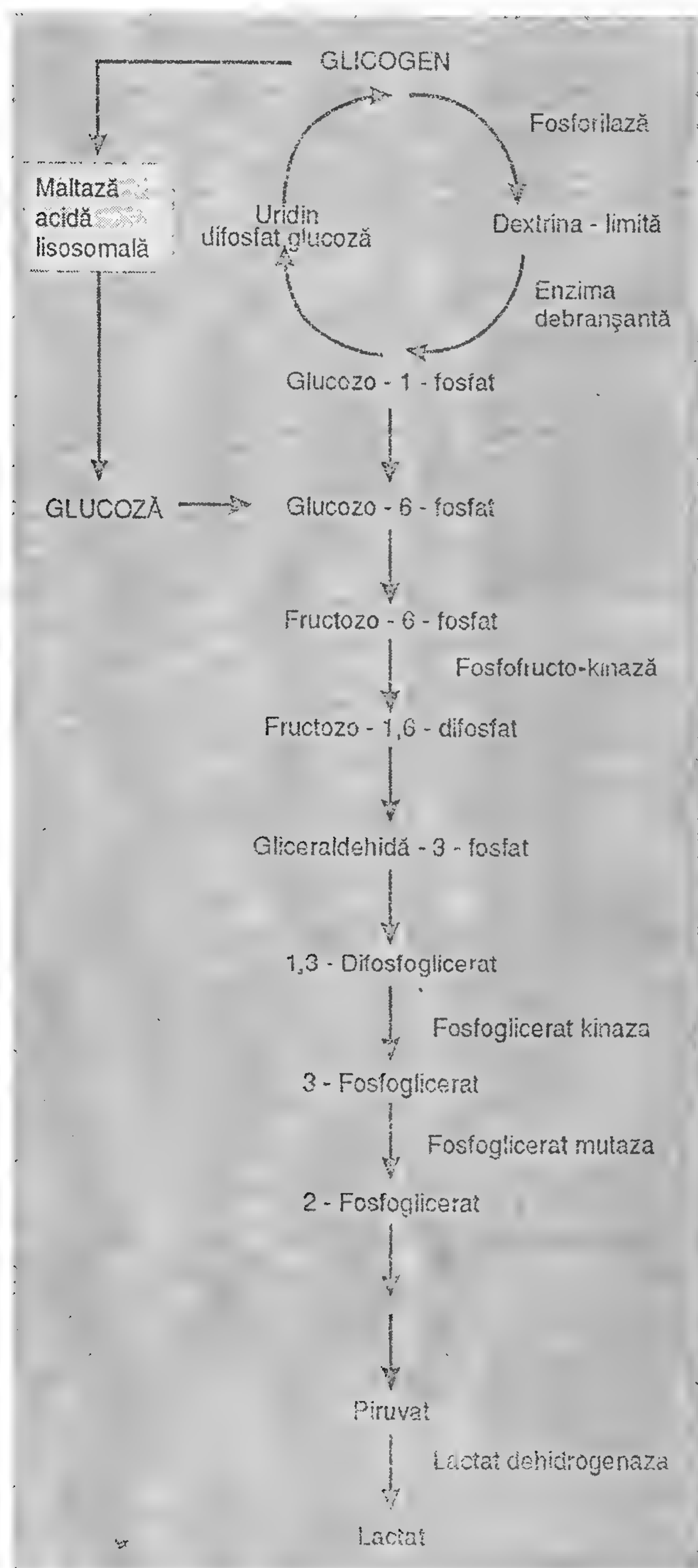


Fig. 22.11. Căile glicogenolizei și ale glicolizei. Sunt indicate enzimele asociate unor sindroame clinice particulare.

### Deficiența de maltază acidă (Glicogenoza tip II)

Maltaza acidă este o enzimă lisosomală implicată indirect pe căile energetice, iar simptomele induse de efortul muscular sunt absente. În forma infantilă (boala Pompe) există organomegalie extinsă ca și afectări ale mușchilor scheletici. Boala este mortală în jurul vârstei de 2 ani și se datorează unor insuficiențe cardiace și

respiratorii. Forma de la adulți este de o importanță considerabilă și a fost probabil ignorată în stabilirea unor diagnostice. Cea mai clară trăsătură a bolii este o miopatie proximală, lent progresivă și nedureroasă. Afectarea diafragmului este obișnuită și un număr semnificativ de pacienți se prezintă la medic cu simptome de insuficiență respiratorie. Ventilația asistată nocturn ameliorează starea și poate prelungi viața pentru mai mulți ani. Biopsia musculară este de obicei sugestivă, pentru că se observă vacuole care conțin glicogen dar diagnosticul este tranșat de teste enzimatic pe mușchi, fibroblaste sau leucocite sau prin demonstrarea granulelor de glicogen la colorația PAS în limfocitele din sângele periferic.

Există și o formă clinică intermediară, juvenilă, cu supraviețuire limitată.

### Deficiența de miofosforilază (Glicogenoza tip V sau boala Mc Ardle)

Debutul simptomelor are loc în copilărie iar aspectele cardinale sunt durerea musculară, scăderea de forță în mușchi, înțepeneala precoce a acestora în timpul exercițiului fizic, cu ameliorare în repaus. Exercițiile fizice susținute induc contracturi musculare dureroase cu liniște electrică la examenul EMG. Distrugerea fibrelor musculare este reflectată de existența mialgiilor și a mioglobinuriei (urini închise la culoare, roșii) care dacă este severă poate determina apariția insuficienței renale. Dacă se menține un nivel scăzut de activitate musculară, simptomele sunt ușoare pentru că acizii grași liberi și glucoza devin disponibili ca alternative energetice (fenomenul denumit „al doilea suflu”).

Paralizările musculare proximale progresive constituie motivul de prezentare la medic în cazurile cu debut tardiv.

Lipsa de formare a lactatului în timpul solicitării la efort a musculaturii antebrațului ischemiat (cu manșetă sau garou) are valoare diagnostică, dar nu este o probă specifică și poate da rezultate înșelătoare dacă deficitul enzimatic este parțial. Diagnosticul de certitudine se stabilește prin demonstrarea absenței colorării fosforilazei sau prin teste enzimatic pe secțiuni din biopsia musculară.

### Deficiența de amilo - 1,6 - glucozidază numită și enzimă debranșantă (Glicogenoza tip III sau boala Cori - Forbes)

În copilărie, trăsăturile principale ale acestei tulburări sunt hepatomegalia, hipoglicemia și tulburările de creștere. În adolescență simptomele din partea musculaturii devin mai evidente. Un mic grup dintre pacienții adulți pot să acuze simptomele musculare, dar evocă faptul că în copilărie aveau un abdomen proeminent. Sunt prezente însă intoleranța la exercițiu fizic și o miopatie proximală lent progresivă.

S-a putut constata recent că cei mai mulți pacienți dezvoltă o cardiomiopatie fatală.

Testul la efort al antebrațului ischemiat arată o diminuare a formării de lactat, biopsia musculară arată acumulări de glicogen iar administrarea de glucagon nu produce un răspuns hiperglicemiant. Testele enzimatic pot fi efectuate pe țesuturi din mușchi, ficat, pe eritrocite sau pe leucocite.

### Deficiența de fosfofructokinază (Glicogenoza tip VII sau boala Tarui)

Aspectul clinic este similar deficienței de miofosforilază, dar deficiența de fosfofructokinază manifestată și în eritrocite determină în plus apariția unei anemii și a gutei. Diagnosticul se stabilește prin teste imune pe țesut muscular biopsiat.



### *Tulburări ale glicolizei distale*

Deficiența de fosfogliceratkinază, fosfogliceratmutază și de lactat - dehidrogenază au fost descrise recent. Toate trei se prezintă cu intoleranță la efort și cu mioglobinurie. Este foarte probabil să existe și alte defecte ale glicolizei cu simptome similare care urmează să fie descoperite.

### *Tratamentul*

Nu există încă tratament specific pentru vreuna din bolile descrise mai sus. Măsurile dietetice s-au dovedit inefficiente. Pacienții trebuie să fie conștienți de riscurile asupra funcției renale provocate de mioglobinurii și deci să evite efortul fizic intens.

### *Tulburările metabolismului lipidic*

Spre deosebire de glicoliză, metabolizarea lipidelor este în întregime dependentă de procesele oxidative și există o strânsă relație între tulburările ce vor fi descrise mai jos și defectele lanțului respirator mitocondrial (a se vedea subcap. 22.9). Acumularea de lipide în mușchi, decelabilă histologic, este o consecință a tulburării lanțului respirator mitocondrial.

Acizii grași liberi, în principal din sânge dar și din particulele de trigliceride stocate în fibrele musculare, sunt sursa majoră de energie pentru mușchii în repaus sau în activitate (fig. 22.10). Ei sunt transformați într-un complex conținând coenzima A (CoA) pe fața externă a membranei mitocondriale, iar în interiorul matricei mitocondriale pot suferi o  $\beta$  - oxidare. Un transportor care include carnitina și un sistem enzimatic numit carnitin - palmitil transferaza (CPT) este necesar pentru a permite complexului acid gras - CoA să traverseze membrana internă mitocondrială. Defectele de carnitină, CPT și  $\beta$  - oxidative vor fi descrise în cele ce urmează.

### *Deficiența de carnitină*

Deficiența de carnitină musculară determină fluctuații de forță musculară și stocare de lipide, iar deficiența sistemică de carnitină produce scădere de forță musculară și episoade de sindroame Reye - like care pot fi recurente și uneori fatale. A devenit din ce în ce mai clar că, în cele mai multe cazuri, așa-numita deficiență sistemică de carnitină și poate chiar și în unele cazuri pure de miopatie, deficiența acestei enzime este secundară altor tulburări metabolice, de cele mai multe ori ale  $\beta$  - oxidării sau ale lanțului respirator mitocondrial.

### *Defectele $\beta$ - oxidative*

S-au descris multe defecte enzimatice, dar puține sunt cu trăsături clinice clare. Acestea pot să se manifeste la nou-născuți cu hipotonie, hipoglicemie, cardiomiopatie, tulburări de creștere și moarte precoce. Debuturile mai tardive se manifestă cu crize Reye-like, scădere de forță musculară și cardiomiopatie care pot explica unele morți subite ale copiilor bolnavi. Deficiența secundară de carnitină este obișnuită.

O dietă bogată în hidrați de carbon și săracă în grăsimi poate fi favorabilă.

### *Deficiența de carnitin - palmitil transferază*

Este o tulburare care apare predominant la sexul masculin. Simptomele apar după efort muscular prelungit (mers prelungit) sau după posturi prelungite și constă din dureri musculare urmate

de mioglobinurii care pot determina instalarea insuficienței renale. Diagnosticul poate fi sugerat de apariția corpurilor cetonicilor în sânge după posturi prelungite dar poate fi certificat de teste enzimactice făcute pe mușchiul scheletic. O dietă bogată în dulciuri și săracă în grăsimi poate reduce numărul atacurilor.

### *Deficiența de mioadenilat - deaminază*

Această deficiență a fost considerată a fi o cauză a mialgiilor induse de efort muscular, a scăderii de forță și a crampelor musculare, dar există încă controverse în această privință. Enzima catalizează reacția  $AMP \rightarrow IMP^* + \text{amoniu}$ . În mod teoretic, această reacție poate facilita producerea ATP prin retragerea AMP, cu creșterea fluxului prin reacția adenilatciclazei  $2 ADP \rightarrow ATP + AMP$ . Acest diagnostic se stabilește prin constatarea lipsei creșterii amoniului plasmatic în timpul testului de efort al antebrațului ischemiat și prin demonstrarea histochimică a lipsei activității enzimactice.

### *Miopatiile endocrine*

Scăderea de forță este deseori întâlnită în bolile endocrine. Mecanismele sunt uneori greu de înțeles, miopatiile răspund favorabil la tratamentul dezechilibrului hormonal iar investigarea intensivă a componentei miopatiei a suferinței este rareori necesară. Cel mai comun model clinic de atingere musculară este scăderea forței la nivelul centurilor.

### *Miopatiile din tulburările tiroidiene*

#### *Tireotxicoza*

În mod tipic, scăderea forței musculare apare la scurt timp după debutul altor semne de tireotxicoză astfel că 80 % din pacienți se prezintă la medic cu scădere de forță musculară demonstrabilă clinic. Musculatura scapulară este afectată înaintea celei pelvine. Atrofiile musculare sunt de obicei discrete. Deficitul motor distal asimetric, mialgiile, crampele și fasciculațiile pot să apară, dar sunt rare.

CK serică este de obicei normală. EMG arată semne de suferință musculară. Miopatia răspunde favorabil la tratamentul tireotxicozei.

#### *Paraliziile periodice tireotoxice*

Cele mai multe cazuri au fost comunicate în Orient, cu mare predominanță pentru sexul masculin. Trăsăturile clinice mimează pe cele din paralizia periodică familială hipokaliemică, iar atacurile încetează la reglarea funcției tiroidiene. Debutul atacului cu paralizie urmează, de obicei, simptomelor de hipertiroidie.

#### *Oftalmoplegia Graves*

Trăsăturile clasice ale acestei afectări includ lagofthalmia, retraction și infiltrarea pleoapelor, infiltrarea mușchilor extrinseci ai globilor oculari și a țesuturilor moi intraorbitare, ceea ce determină apariție ptozei cu exoftalmie și diplopie iar, în cazuri severe, ulceratii corneene, edem papilar și atrofie optică. O variantă importantă dar uneori trecută cu vederea este cea cu manifestări minime constând numai din diplopie.

În cazurile de gravitate medie, examenul CT orbital este important pentru că arată creșterea în volum a mușchilor extrinseci ai globilor oculari. Testele simple ale funcției tiroidiene pot fi

\* IMP = inozin monofosfat (n.t.)



normale. Uneori este necesar să fie testați anticorpii antitireoglobulinici și antimicrosomiali sau să fie măsurat hormonul eliberator de tireotrofină (TRH). Imunoglobulinele stimulatorie pentru tiroidă sunt prezente la cei mai mulți dintre pacienți.

Dacă pacientul este tireotoxic, este necesar tratamentul endocrin pentru a se ajunge la eutiroidie. Retractiva pleoapelor poate să răspundă favorabil la administrarea topică de guanetidină în soluție de 10 %. Persistența unor probleme majore în legătură cu globii oculari necesită tratamentul cu doze mari de prednison, plasmafereză sau decompresie orbitală. Tarsorafie protejează corneea.

### **Boala tiroidiană și miastenia**

Pacienții cu miastenia gravis au o incidență crescută a bolii tiroidiene incluzând hipertiroidismul, hipotiroidismul, tiroiditele Hashimoto precum și creșterea anticorpilor antitireoglobulinici și a fracțiunilor microsomală. Boala tiroidiană poate să preceadă sau să urmeze debutul miasteniei și ea poate fi considerată ca un factor destabilizator în evoluția celei din urmă. Aproximativ 5 % dintre pacienții cu miastenia gravis vor face boli tiroidiene, dar numai 0,1 % dintre pacienții tireotoxici vor face miastenie.

### **Hipotiroidismul**

Miopia tiroidiană poate fi asimptomatică, dar o ușoară scădere de forță musculară este probabil prezentă în majoritatea cazurilor. Chiar și în absența scăderii de forță, nivelul CK serice este uneori mult crescut. Relaxarea lentă a reflexelor tendinoase poate fi o prezență izolată. De regulă, apar crampe musculare dureroase. La copii, combinația hipotiroidism (cretinism), slăbiciune musculară însoțită de hipertrofia acestora este cunoscută ca sindrom Kocher - Debré - Semelaigne. La adulți, sindromul Hoffman descrie combinația hipotiroidism, scădere de forță și hipertrofie musculară, crampe musculare și mioedem (formarea unor proeminente ale masei musculare la locul de percuție a mușchiului). Probabil că acestea sunt variante ale aceleiași afecțiuni.

Toate simptomele miopatiei hipotiroidiene răspund favorabil la tratamentul cu tiroxină.

### **Tulburări ale axei hipofizo - adrenaliene**

Din punct de vedere clinic, cea mai importantă suferință din această categorie este miopia steroidiană iatrogenă.

### **Acromegalia**

Scăderea de forță în musculatura proximală mai net exprimată pelvin decât scapular este prezentă la aproximativ 1/2 dintre pacienți ale căror acuze mai cuprind oboseala și mialgiile; amiotrofiile sunt rare. CK serică este ușor crescută sau normală. Prin normalizarea nivelului de hormon de creștere, miopia se ameliorează dar recuperarea poate fi incompletă.

### **Hipopituitarismul**

Deficitul de hormon de creștere în copilărie împiedică dezvoltarea armonioasă musculo-scheletică; slăbiciunea musculară nu este o trăsătură a acestei disfuncții. La adulți, panhipopituitarismul determină apariția slăbiciunii musculare și a oboselii care, de obicei, răspund la un tratament complex de substituție cu tiroxină și cortizon.

### **Excesul de ACTH**

Se poate datora unui adenom hipofizar hiperfuncțional sau unei producții ectopice și constă într-un nivel crescut de glucocorticoizi, ceea ce determină apariția unui sindrom Cushing hipofizar sau ectopic. Scăderea de forță musculară este comună, fiind datorată excesului de glucocorticoizi. Aceeași tulburare musculară poate să apară în sindromul Nelson în care există un nivel crescut de ACTH dar nu de glucocorticoizi.

### **Excesul de glucocorticoizi**

Miopia din sindromul Cushing este probabil legată de excesul de glucocorticoizi și trăsăturile clinice sunt asemănătoare miopatiei steroideice iatrogene. Steroizi 9  $\alpha$ -fluorinați ca dexametazonul, triamcinolonul și betametazonul au cel mai mare potențial de producere a miopatiei. Steroizii cu aplicare topică pot, de asemenea, produce miopatie.

Aspectul clinic cel mai frecvent este un deficit motor proximal lent progresiv, mai accentuat pelvin decât scapular, deseori dureros. Forma iatrogenă poate avea un debut mai acut.

Miopia fără alte semne clinice de exces de glucocorticoizi este neobișnuită. CK serică este de obicei normală, iar biopsia musculară arată o atrofie nespecifică de fibre musculare tip 2.

Oprirea administrării steroizilor este urmată de ameliorare după câteva luni. Dacă terapia steroidiană trebuie continuată, este indicată folosirea preparatelor non-fluorinate cum ar fi prednisolonul, preferabil după formula alternativă (la 2 zile). Tratamentul cu succes al sindromului Cushing duce la recuperare.

### **Sindromul Conn**

Scăderea de forță musculară este prezentă la aproximativ 75% dintre pacienți și este datorată hipokaliemiei asociate. Pot să apară și paralizii periodice hipokaliemice secundare.

### **Boala Addison**

Scăderea de forță musculară, oboseală și durerea musculară apar la aproximativ 1/2 dintre pacienți. Rarele miopatii constau în contracturi progresive în flexie și paralizii periodice hiperkaliemice secundare. CK serică este normală sau ușor crescută. Tratamentului substitutiv cu gluco-corticoizi este curativ.

### **Tulburările calciului, vitaminei D și ale metabolismului parathormonului**

Există interacțiuni complexe între metabolismul vitaminei D, homeostazia calciului și a fosfaților și activitatea parathormonului. Miopatiile apar în unele situații clinice, dar mecanismele fiziopatologice sunt neclare.

### **Osteomalacia**

La 1/3 dintre pacienți simptomul de debut este scăderea forței musculare afectând centura pelvină. Există dureri osoase supărătoare. CK serică este de obicei normală.

Durerea răspunde favorabil destul de rapid la tratamentul cu vitamina D, dar scăderea de forță răspunde mult mai lent.



*Hiperparatiroidismul primar*

Mialgia, înțepeneala musculară și oboseala sunt obișnuite, dar scăderea de forță musculară este rară. Situația se rezolvă când ademonul paratiroid secretant este extirpat și nivelul seric al calciului scade la normal.

*Osteodistrofia renală*

Stadiul final de insuficiență renală este frecvent acompaniat de o miopatie care afectează în principal mușchii centurii pelvine, uneori cu dureri în fese și coapse. Simptomele răspund favorabil la dializă, transplant renal sau tratament cu vitamina D.

*Osteodistrofia de dializă*

Unii pacienți dializați dezvoltă o miopatie severă cu dureri osoase, fracturi și rezistență la tratamentul cu vitamina D. Boala este probabil legată de toxicitatea aluminiului.

*Miopatia ischemică*

Rareori apar miopatii ischemice dureroase datorate îngustării lumenului arterial prin depuneri calcare secundare insuficienței renale. Pot să mai apară ulceratii cutanate și infarcte ale colonului

*Miopatii toxice și nutriționale*

În timp ce malnutriția determină atrofii musculare, efectele miopatie specifice ale deficienței nutriționale sunt rare, cu o excepție notabilă amintită mai sus: deficitul de vitamină D. Miopatiile toxice sunt frecvente și se datorează consumului de alcool și al unor medicamente..

*Miopatiile alcoolice*

Alcoolicii cronici pot dezvolta afectări musculare proximale subacute sau lent progresive, cu amiotrofi ușoare care afectează în principal membrele inferioare. Încă nu este clar dacă efectele toxice se reflectă asupra mușchilor, nervilor sau a ambelor structuri și dacă cauza este toxică directă sau este legată de malnutriția care coexistă la alcoolici. Abstinența duce la ameliorări.

Mult mai dramatică este miopatia acută alcoolică, care de obicei apare după o beție. Pot apărea crampe extinse, dureri și scădere de forță, dar trăsătura caracteristică este tumefierea extrem de dureroasă a maselor musculare, care poate fi generalizată sau localizată. Mioglobinuria este prezentă ca și hiperkaliemia care apare în cazuri severe. CK serică este crescută iar biopsia musculară arată necroză acută. Recuperarea care poate fi incompletă are loc în mai multe săptămâni.

*Deficiența de vitamină E*

Deficiența de vitamină E determină probabil apariția unei miopatii, dar interpretarea acesteia este confuză datorită prezenței adiționale a unor neuropatii și a ataxiei.

*Miopatiile medicamentoase*

Sunt de multe ori nerecunoscute și necomunicate. Numeroase droguri sunt implicate și tot atâtea mecanisme patogene sunt responsabile (tabelul 22.7); unele droguri pot

afecta în mod egal mușchii și nervii periferici (de exemplu: vincristina, D-penicilamina, perhexilina).

Tabelul 22.7 Miopatiile induse medicamentos

Distrugerii locale/fibroze	Intramuscular
	Opiaceele
	Antibioticele
	Paraldehida
Necroze	Heroina
	Clofibratul
	Acidul epsilonaminocaproic
Mioglobinurie/rhabdomioliză	Heroina
	Metadona
	Amfetaminele
	Barbituricele
	Diazepamul
	Isoniazida
	Carbenoxolonul
	Fenforminul
	Amfotericina B
Miopatii inflamatorii	Procainamida
	D-Penicilamina
	L-Dopa
Paralizii hipokaliemice	Diureticele
	Carbenoxolonul
	Glicirijia (laxativ)
	Purgativele
Miopatii proximale subacute sau cronice	Corticosteroizii
	Clorochina
	β- Blocanții
Sindroame miastenice	D-penicilamina
	Antibiotice aminoglicozidice
Hipertermia malignă	Suxametoniul
	Ciclopropanul
	Halotanul
	Enfluranul
	Ketamina

**Tulburări ale fluxului ionic**

Unele miopatii sunt datorate fluxurilor ionice alterate iar la unele dintre ele s-au putut decela defectele specifice ale canalelor ionice.

*Paraliziile periodice*

Hipokaliemia marcată și hiperkaliemia de oricare cauză pot produce scădere de forță musculară sau paralizii (paralizii periodice secundare). Paraliziile periodice primare sunt familiale, de obicei transmise dominant și caracterizate clinic prin atacuri recurențiale de paralizie; ele au fost împărțite altădată în hiperkaliemice, hipokaliemice și normokaliemice pe baza nivelului kaliemiei serice din cursul atacului. Argumente recente arată că defectul primar este o anomalie a conductanței pentru sodiu a membranei musculare care în forma hiperkaliemică este secundară unei mutații a canalelor de sodiu de la nivelul mușchiului scheletic adult. Bazele moleculare ale paraliziiilor periodice hipokaliemice nu au fost încă determinate, dar ele nu se înrudesesc cu ale paraliziiilor hiperkaliemice.



### Paraliziile periodice hipokaliemice

De obicei, atacurile încep în decada a doua de viață iar apoi variază în frecvență, între episoade putând să se interpună zile sau ani. Scăderea de forță musculară poate fi prezentă la trezirea din somn sau să apară în cursul zilei, în mod tipic ca răspuns la excese alimentare cu hidrați de carbon sau în timpul repausului după eforturi musculare susținute. Paraliziile ating mai mult membrele inferioare decât pe cele superioare, musculatura proximală mai mult decât pe cea distală, putând exista asimetrii. Paraliziile bulbare sau respiratorii sunt rare. Atacurile durează ore sau zile. În timpul atacului reflexele tendinoase sunt diminuate sau abolite. O paralizie proximală dar permanentă se poate instala spre vârstele mijlocii.

Nivelul potasiului seric scade în cursul atacului, dar nu în mod necesar sub limita inferioară a normalului. Dacă există dubii diagnostice, un atac patent se poate declanșa prin administrare de glucoză și insulină.

Acetazolamida (până la 1,5 g/zi) este tratamentul de elecție pentru prevenirea atacurilor. Atacurile acute răspund favorabil la administrare de potasiu. Atacuri aparent identice apar în asociere cu tireotoxicoza și se pot rezolva o dată cu realizarea eutiroidiei.

### Paraliziile periodice hiperkaliemice

Atacurile apar la o vârstă mai precoce decât în forma hipokaliemică dar nu durează atât de mult. Factorii precipitanți includ frigul, postul alimentar, repausul după exerciții fizice, sarcina, consumul de alcool și încărcarea cu potasiu. Atacul poate fi avortat dacă se administrează băuturi dulci. Poate să apară o miopatie proximală progresivă. Miotonia este uneori prezentă (a se vedea mai jos).

Nivelul seric de potasiu poate crește în timpul atacului, dar modificările sunt de multe ori minore.

Atacurile ușoare se corectează cu ingestii de hidrocarbonate. Diureticele kaliuretice previn de obicei atacurile.

### Paramiotonia congenita

Paramiotonia congenita este o suferință moștenită prin transmisie dominantă caracterizată prin paralizii și înțepeneală a mușchilor induse de frig și care deseori este asociată cu paralizii periodice. Relațiile între această tulburare și paralizia periodică hiperkaliemică primară au fost mult timp dezbătute, dar argumente recente au arătat că paralizia periodică hiperkaliemică, paralizia periodică hiperkaliemică ca miotonie, paramiotonia congenita și paramiotonia congenita cu paralizii periodice sunt tulburări alelice care implică sistemul de canale de sodiu tetrodotoxin – sensibil din mușchiul scheletic uman adult.

### Miotonia congenita

Sunt recunoscute forme de transmisie autosomal dominante și recesive. În formele dominante, debutul tinde să fie mai precoce, dar ambele apar de obicei în copilărie. Înțepenirea musculară este accentuată după repaus și de frig; nu apare scăderea de forță sau, când apare aceasta, este minimă. Fenomenul miotonic la percuția mușchiului este prompt. În forma recesivă, hipertrofia musculară este mai accentuată.

Investigațiile electrofiziologice indică o tulburare a conductanței pentru clor la nivelul membranei fibrelor musculare, iar date mai recente aduc sugestii asupra unor mutații diferite ale canalelor de clor din mușchiul scheletic, diferențe în corelație cu cele două forme: dominantă și recesivă.

### Hipertermia malignă

Trăsătura clinică cea mai importantă este o creștere rapidă a temperaturii corpului însoțită de rigiditate musculară generalizată care apar în timpul anesteziei. Alte semne includ erupții cutanate, cianoză, tahipnee, tahicardie, aritmii cardiace și instabilitate autonomă. Atacurile la indivizi susceptibili pot fi declanșate de administrare de suxametoniu sau agenți anestezici (halotan, ciclopropan, enfluran, ketamină). O tulburare asemănătoare dar având la bază un alt mecanism poate apărea în șocul termic.

Atacurile pun în pericol viața. Tratamentul constră în evitarea medicamentelor declanșatoare pentru atacuri, reechilibrare hidroelectrolitică și administrare de dantrolen 2 mg/kg corp.

La baza atacurilor stă o tulburare a homeostaziei calciului, cu influx crescut de calciu ionic în reticulul sarcoplasmic. Baza moleculară a suferinței este incertă. Gena candidată a acestei tulburări a canalelor de calciu este situată pe cromozomul 19, dar studiile de cosegregare sugerează o heterogenitate genetică.

Boala este transmisă autosomal dominant. Screeningul pentru susceptibilitate include biopsia musculară și testarea *in vitro* a reducerii pragului contractilității sub influența halotanolui și cofeinei. Sunt frecvente false rezultate pozitive dar false rezultate negative sunt foarte rare. Se speră ca în viitorul apropiat să se imagineze teste specifice de biologie moleculară.

### Mioglobinuria

Mioglobina este o proteină care acționează ca depozit de oxigen în interiorul fibrelor musculare. Mioglobinuria determină apariția unor urini de culoare roșie închisă și problema principală este că această proteină poate determina apariția unor necroze tubulare renale cu instalarea consecutivă a insuficienței renale. Numeroase tulburări sunt însoțite de mioglobinurie (tabelul 22.8). În bolile metabolice mecanismul presupus este insuficiența utilizării sau disponibilități de substrat când cererile de energie din timpul eforturilor musculare sunt inadecvate. În alte tulburări este vorba de ruperea membranei plasmatică a fibrei musculare. Cauzele aparent idiopatice sunt, cu probabilitate, datorate unor defecte metabolice neidentificate sau unor infecții.

**Tabelul 22.8. Cauzele mioglobinuriei**

Metabolice	Glicogenozele Deficiența de carnitin – palmitil transferază Tulburări electrolitice severe
Activitate fizică intensă, stări febrile	Alergătorii de maraton Antrenamente militare Status epilepticus Hipertermia malignă Sindromul neuroleptic malign
Medicamente și substanțe toxice	Diverse droguri (vezi tabelul 22.7) Toxine animale și veninuri
Infecții	Virale Șoc toxic Infecții cu clostridii
Traumatisme	Sindromul de zdrobire Coma Alte cauze de ischemie severă Sindroame compartimentale Șocuri electrice
Miopatii inflamatorii	Dermatomiozite Polimiozite



## Bibliografie

### Generală

- Engel, A.G. and Banker, B.Q. (ed) (1986). *Myology*, McGraw-Hill, New York.
- Brooke, M.H. (1986), *A clinician's view of neuromuscular diseases*, 2nd edn. Williams and Wilkins, Baltimore.
- Walton, J.N., Karpai, G., and Hilton-Jones, D. (eds.) (1994). *Disorders of voluntary muscle*, 6th edn. Churchill Livingstone, Edinburgh.

### Miopatii metabolice

- Angelini, C. (1990). *Defects of fatty-acid oxidation in muscle*. În: *Balliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 4(3), 561-82.
- Barsy, T. and Hers, H-G. (1990). *Normal metabolism and disorders of carbohydrate, metabolism*. În: *Balliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 4(3), 499-522.
- Layzer, R.B. (1990). *Muscle metabolism during fatigue and work*. În: *Balliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 4(3), 441-59.

### Miopatii endocrine

- Fells, P. (1991). *Thyroid-associated eye disease: clinical management*. În: *Lancet*, 338, 29-32.
- Ruff, R.L., and Weissmann, J. (1988), *Endocrine myopathies*. În: *Neurologic Clinics*, 6(3), 575-92.
- Weetman, A.P. (1991). *Thyroid-associated eye disease: Pathophysiology*. În: *Lancet*, 338, 25-8.

### Miopatii toxice și nutriționale

- Argov, Z. and Mastaglia, F.L. (1994). *Drug-induced neuromuscular disorders in man*. În: *Disorders of voluntary muscle*, 6th edn (ed. J.N. Walton, G. Karpai, and D. Hilton-Jones), pp. 989-1029, Churchill Livingstone, Edinburgh.

### Tulburări ale fluxului ionic

- Ebers, G.C. et al. (1991). *Paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis are linked to the adult muscle sodium channel gene*. În: *Annals of Neurology*, 30, 810-16.
- Fontaine, B. et al. (1990). *Hyperkalemic periodic paralysis and the adult muscle sodium channel  $\alpha$ -subunit gene*. În: *Science*, 250, 1000-2.
- Fontaine, B., et al. (1991). *Different gene loci for hyperkalemic and hypokalemic periodic paralysis*. În: *Neuromuscular Disorders*, 1(4), 235-8.
- Gronert, G.A. (1980) *Malignant hyperthermia*. În: *Anesthesiology*, 53, 395-423.
- Koch, M.C., et al. (1992). *The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia*. În: *Science*, 257, 797-800.
- MacLennan, D.H., et al. (1990). *Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to malignant hyperthermia*. În: *Nature*, 343, 559-61.

### Mioglobinuria

- Penn, A.S. (1986), *Myoglobinuria*. În: *Myology* (ed. A.G. Engel and B.Q. Banker), pp. 1785-805. McGraw-Hill, New York.

## 22.9 Miopatiile și encefalomiopatiile mitocondriale

A.E. HARDING

### Definiție

Termenele de miopatie și encefalomiopatie mitocondriale desemnează un grup de boli heterogene din punct de vedere clinic și biochimic exprimate prin anomalii structurale mitocondriale majore în mușchii scheletici. Fibrele roșii rugoase (*ragged red fibres*) care conțin acumulări periferice și intermiofibrilare de mitocondrii anormale sunt puse în evidență prin colorația tricromatică Gomori, ele reprezentând caracteristica histologică principală a acestor tulburări. Aspectul a fost inițial observat la pacienții cu sindrom de oftalmoplegie externă progresivă cronică (OPE) și/sau cu miopatie proximală, deseori ca scădere de forță indusă sau accentuată de efort fizic. Același aspect a fost apoi găsit la copii și la adulți cu afectări multisistemice complexe cu afectare predominantă sau exclusivă a sistemului nervos central. Aceste boli mai pot cuprinde în combinații variate următoarele manifestări: retard psihomotor, demență, retinopatie pigmentară, ataxie, crize, tulburări ale motilității, episoade pseudoictale (stroke-like), surditate, neuropatii periferice precum și manifestări non-neurologice: cardiace, endocrine și hematopoietice.

### Etiologie

### Biochimia

Mulți pacienți cu encefalomiopatie mitocondrială au o creștere patologică a concentrației de lactați serici în timpul sau după exerciții fizice, fapt sugestiv pentru o tulburare a metabolismului aerob din mitocondriile musculare și defecte ale canalelor respiratorii mitocondriale, modificări demonstrate în majoritatea cazurilor investigate. Produsele principale rezultate din oxidarea piruvaților și a acizilor grași în matricea mitocondrială sunt bioxidul de carbon și NADH. NADH este principalul substrat pentru cele patru complexe enzimatice ale lanțurilor respiratorii (I – IV) care sunt încorporate în membrana mitocondrială internă. Electronii aparținând NADH (și  $\text{FADH}_2$ ) merg pe lanțul transferului de electroni, eliminând în mod gradat energia care pompează protonii prin membrana internă. Acest proces utilizează oxigenul și creează un gradient electrochimic protonic peste membrana internă. Acesta din urmă conduce la producerea de ATP din ADP și fosfat prin complexul enzimatic ATP-sintetaza (complexul V) captat de pe membrana mitocondrială internă. Acesta energie este de asemenea folosită la transportul piruvatului, a altor substraturi enzimatiche mitocondriale și a proteinelor mitocondriale încodate nuclear în matricea mitocondriilor.

Studiile funcției lanțurilor respiratorii și a fosforilării oxidative în mușchi au identificat o varietate de defecte la pacienții cu encefalomiopatii mitocondriale care implică complexe de lanțuri respiratorii unice sau multiple, toate asociate cu o mare varietate de sindroame clinice.

### Genetica

Lanțul respirator mitocondrial are ca trăsătură caracteristică specială încodarea în două sisteme genetice: ADN mitocondrial (*mt* ADN) și genele nucleare. Mitocondriile mamiferelor conțin



fiecare câte 5–10 molecule circulare de ADN aranjate în torsade duble de aproximativ 16,5 kilobaze (kb) lungime. ADN-ul mitocondrial incodează de la 13 până la aproximativ 67 subunități de lanțuri respiratorii mitocondriale și sisteme de fosforilare oxidative: șapte subunități ale complexului I; citocromul *b* (complexul III); subunitățile I, II, și III ale citocrom-oxidazei (complexul IV); subunitățile VI și VIII ale ATP-sintetazei. Genomul nuclear incodează restul polipeptidelor din lanțul respirator și controlează transportul lor în interiorul mitocondriilor. Replicarea, transcrierea și translația genomelor mitocondriale sunt de asemenea dependente de produsele nucleare, deși *mt* ADN incodează propriul său sistem de translație prezent sub forma a doi ARN ribozomali și 22 ribozomi de transfer (*t* ARN). Funcția de codare a *mt* ADN și modul său de transmisie duce la ipoteza că defectele acestui genom ar putea produce encefalomiopatia mitocondrială. Cum *mt* ADN este un constituint al citoplasmei ovulului, el este deci transmis numai matern. Majoritatea pacienților cu encefalomiopatii mitocondriale nu au un istoric cu rude afectate, dar, când indivizii sunt afectați în mai mult de o generație, transmiterea maternă spre descendenți este mult mai frecventă decât cea paternă.

În cazurile cu encefalomiopatie mitocondrială au fost comunicate mai multe tipuri de defecte ale *mt* ADN (tabelul 22.9). Cea mai obișnuită este o mare deteriorare ca lungime variabilă, între aproximativ 1,5 și 9 kb. Deteriorarea *mt* ADN coexistă cu molecule normale în mușchi și, uneori, în alte țesuturi ale pacienților; ea este rareori detectabilă în sânge. Pacienții cu astfel de deteriorări nu au rude afectate și se pare că deteriorarea survine în timpul oogenezei mamei pacientului. Duplicațiile *mt* ADN au fost de asemenea descrise și acestea probabil că reprezintă dimeri deteriorați. În contrast cu pacienții cu deteriorări, cei cu mutații punctuale ale *mt* ADN au în general rude afectate fie similar fie mai puțin sever din punct de vedere fenotipic. ADN mitocondrial mutant coexistă ca ADN mitocondrial normal în proporții variabile în diferite țesuturi, o situație denumită heteroplasmie.

Nu s-a comunicat niciun defect al genomului nuclear care să determine diferențe de subunități ale lanțului respirator specific, deși este probabil că ele pot exista. Două defecte ale *mt* ADN care au fost descrise se pare că sunt secundare unor anomalii genetice. Într-una din ele deteriorările multiple ale *mt* ADN sunt transmise

autosomal dominant. Acesta se pare că se datorează unui defect de genă nucleară implicată în replicarea *mt* ADN. În cea de a doua, există un grad variabil de depleție de *mt* ADN în diferite țesuturi și aceasta este (se pare) transmisă autosomal recesiv. Una peste alta, defectele primare ale *mt* ADN sunt răspunzătoare pentru 65% dintre encefalomiopatiile mitocondriale. Există o corelație mai bună între aspectele clinice și defectele *mt* ADN decât între aspectele clinice și leziunile biochimice, așa cum se va discuta mai jos.

## Aspectele clinice

Acestea sunt diverse dar pot fi sistematizate în patru mari categorii.

### Acidoza lactică infantilă

Prezintă fenotipul cel mai sever, constând dintr-un copil moale la care se constată absența creșterii și întârzieri în dezvoltare. Cheia diagnosticului este acidoza lactică, deși deficiența lanțului respirator nu este singura cauză a acestui sindrom; altele includ deficiența de piruvat – dehidrogenază și defecte de  $\beta$ -oxidare. Pot exista trăsături extraneurologice care includ tulburări ale hematopoiezei, acidoza tulbură renală și insuficiența cardiacă. Studiile biochimice tind să arate defecte de complex I, IV sau multiple. Baza genetică a acestui tablou clinic este încă puțin cunoscută. Într-un grup de pacienți cu pancitopenie, insuficiență pancreatică și hepatică (sindromul Pearson) există un defect al *mt* ADN ușor detectabil în sânge. Alții cu boli multisistemice au depleții de *mt* ADN demonstrate în unele țesuturi, gradul și distribuția acestora determinând fenotipul care poate include miopatie, encefalopatie, disfuncție renală și insuficiență hepatică. Biopsia musculară de la copiii cu encefalomiopatie mitocondrială tinde să arate deficiența de citocrom-oxidază, ce se poate demonstra prin colorații histochemice și mai puțin prin aspecte de fibre roșii rugoase. În unele cazuri, situația este reversibilă, prognosticul fiind bun. Se crede că aceasta reflectă existența unei izoforme specifice de subunități de citocrom-oxidază care are relații cu diferite faze ale dezvoltării.

Tabelul 22.9. Defecte ale ADN mitocondrial în encefalomiopatii mitocondriale

Defectul	Boala
<i>Defecte mt ADN primare</i>	
Deteriorări/duplicări simple mari (sporadice)	PEO, Sindromul Kearns Sayre
Mutații punctuale (pot fi FH maternel)	
în genele <i>t</i> ARN (bp):	
8344, 8356	MERRF*
3243, 3250, 3271	MELAS/alte encefalomiopatii*
3260	miopatie/cardiomiopatie*
în structura cititoare (de copiere)	
8993	paralizii neurogenice, ataxie, RP*
<i>Defecte mt ADN secundare unor mutații nucleare prezumtive</i>	
Deteriorări multiple (AD)	PEO, miopatii, surditate, neuropatie
Depleții (variază între țesuturi) (AR)	Miopatie/encefalopatie/insuficiență renală/insuficiență hepatică

\* Detectabile în sânge, deci cu un screening de teste utile; există alte mutații mai puțin comune. AD – autosomal dominant; AR – autosomal recesiv; *bp* – pereche de bază; FH – istoric familial; MELAS – encefalopatia mitocondrială cu acid lactic și episoade ictale (*stroke-like*); MERRF – epilepsie mioclonică cu fibre roșii rugoase (*ragged red fibres*); PEO – oftalmoplegie externă progresivă; RP – retinitis pigmentosa.



### Sindromul Kearns-Sayre și oftalmoplegia externă progresivă

Oftalmoplegia externă progresivă are debut insidios și apare de obicei în copilărie sau adolescență și se manifestă cu ptoză și limitarea oculomotilității în toate planurile. Oboseala, retinopatia tip „sare și piper” și scăderea de forță proximală la nivelul membrelor sunt trăsături obișnuit asociate, iar prezența retinopatiei fixează diagnosticul de encefalomiopatie mitocondrială. Oftalmoplegia externă progresivă cuprinde o gamă largă de diagnostice diferențiale incluzând miastenia gravis, boala oculară din distiroidii, miopatia congenitală și distrofia oculofaringiană. Ultima debutează de obicei la adulți și are o modalitate de transmisie autosomal dominantă; disfagia este obișnuită, ea fiind rară în encefalomiopatia mitocondrială.

Sindromul Kearns-Sayre (KSS) este definit de oftalmoplegie externă progresivă și retinopatie pigmentară cu debut înaintea vârstei de 20 de ani, cu una sau mai multe din asocierile următoare: ataxie, hiperproteinoză (> 1g/l) și tulburări de conducere cardiacă. Mai pot să apară diabetul, hipoparatiroidismul, statura scundă și surditatea. Mulți pacienți cu encefalomiopatie mitocondrială au oftalmoplegie externă progresivă și unele, dar nu toate, elementele sindromului Kearns-Sayre, ceea ce indică că oftalmoplegia externă progresivă, oftalmoplegia externă progresivă „plus” și sindromul Kearns-Sayre sunt zone ale aceluiași spectru de boli, iar acest concept este susținut de date genetice. Deteriorări ale *mt* ADN în mușchi au fost observate în 80–90% dintre pacienții cu sindrom Kearns-Sayre, un procentaj similar a fost observat și la cei cu oftalmoplegie externă progresivă și retinopatie, procentaj aproape dublu față de cel observat însă la bolnavii cu oftalmoplegie externă progresivă izolată. Pacienții cu un fenotip similar au uneori duplicații în tandem ale *mt* ADN. Toți pacienții cu sindrom Kearns-Sayre și majoritatea celor cu oftalmoplegie externă progresivă sunt cazuri sporadice care reflectă în multe cazuri asocierea cu un defect *mt* ADN. Totuși, unii pacienți cu oftalmoplegie externă progresivă au mutații punctuale la perechea de bază 3243 (tabelul 22.9) și, dacă acesta este cazul, poate fi vorba de o moștenire maternă. În unele familii, la care oftalmoplegia externă progresivă este transmisă dominant, pacienții au deteriorări multiple și diferite de *mt* ADN. Defectul genetic care stă la baza oftalmoplegiei externe progresive și a sindroamelor de oftalmoplegie externă progresivă „plus” nu a fost încă precizat la toți pacienții cu encefalomiopatie mitocondrială.

### Miopatiile

O proporție restrânsă (aproximativ 15%) dintre pacienții cu encefalomiopatii mitocondriale au scădere de forță la nivelul membrelor și al feței izolată sau uneori acompaniată de ptoză, fără restricție de oculomotilitate. Unii pacienți au retinopatii. Scăderea de forță musculară este uneori agravată de efort și asociată cu creșterea concentrației serice de lactat proporțională cu efortul fizic. Deficiența de complex I este caracteristică acestui grup. Poate să existe un istoric familial sugerând o transmisie fie maternă fie autosomal recesivă. Baza genetică a acestui sindrom este în mare parte necunoscută, deși au fost observate mutații punctuale la perechea de bază 3243 sau mutații la poziția 3260, ultimele fiind asociate clinic și cu cardiomiopatii.

### Encefalomiopatiile

Printre sindroamele encefalomiopatie mitocondriale sunt două care din punct de vedere clinic sunt foarte distincte și anume epilepsia mioclonică cu fibre roșii rugoase (MERRF) și encefalopatia mitocondrială cu acidoză lactică și episoade

pseudoictale (*stroke-like episodes*) (MELAS). Ele reprezintă mai puțin de o jumătate din numărul de cazuri cu encefalomiopatii și există o suprapunere parțială, uneori considerabilă, între ele. Trăsăturile clinice caracteristice ale MERRF sunt mioclonusul, epilepsia și ataxia. Debutul se situează în decada a doua sau a treia de viață. Aspectul clinic mai poate cuprinde surditatea, scăderea de forță musculară, demența, atrofia optică, neuropatia și lipomatoza multiplă. Crizele de pierdere a conștienței sunt deseori fotosensibile și includ absențe, atacuri de cădere și crize generalizate tonico-clonice. Miocloniile sunt induse de zgomote sau lumini bruște iar electrofiziologic au trăsăturile mioclonusului reflex cortical. Studiile de biochimie musculară tind să arate o reducere a activității enzimatică a lanțurilor respiratorii. Sindromul este în mod obișnuit moștenit matern și acesta reflectă o mutație punctuală a *mt* DNA la poziția 8344, în aproximativ 80% din cazuri. Studiile genetice au arătat triada cardinală (mioclonus, epilepsie, ataxie) la cazurile tipice, iar rudele materne cu mutații pot fi asimptomatice sau pot fi parțial exprimate fenotipic numai cu surditate și/sau epilepsie. În cadrul unor familii există unele corelații între proporția de mutant *mt* ADN și gravitatea clinică. Diagnosticul diferențial al ataxiei mioclonice progresive cu epilepsie este larg și include tulburări neurodegenerative genetice multiple, cum ar fi boala cu corpi Lafora și boala Unverricht – Lundborg.

Pacienții cu sindrom MELAS se prezintă la medic de obicei în copilărie sau la vârsta adultă tânără pentru episoade pseudoictale (*stroke – like episods*). Ei au deseori elemente migrenoase cu dureri de cap, vărsături și tulburări de vedere, iar deficitul neurologic este deseori anunțat de o criză focală. Hemiparezele sau hemianopsiile persistă zile sau luni și, de obicei, lasă sechele neurologice minore; după episoade multiple, efectele cumulative sunt handicapante, putând duce la demențe, tetrapareze, cecitate corticală și ataxie. Alte trăsături ca statura scundă, neuropatia periferică, surditatea și oftalmoplegia externă progresivă sunt în mod obișnuit întâlnite. Deficiența de complex I este defectul biochimic cel mai obișnuit. Aproape jumătate dintre pacienți au rude materne afectate și 80% din pacienții cu acest sindrom au o mutație punctuală a *mt* ADN la o genă a unui *t* ARN, la poziția 3243. Ca și în cazul mutației de la 8344 (MERRF), rudele materne cu mutații pot avea un fenotip mai puțin sever (de exemplu numai surditate sau scădere de forță musculară) sau pot fi neafecți clinic. Scăderea de forță musculară nu apare la unii pacienți și nu toți au fibre roșii rugoase. Spre deosebire de mutația MERRF, mutația 3243 este asociată cu un fenotip mult mai variat prezentat și proporția mutantului *mt* ADN nu se corelează cu severitatea clinică. Episoadele pseudoictale apar la numai 50% din cazurile cu această mutație și unii au oftalmoplegie externă progresivă sau/și numai miopatie sau gruparea surditate, ataxie și demență cu debut la vârsta adultă. Cu acest defect *mt* ADN este în mod obișnuit asociat diabetul și la o serie de rude apare asocierea diabet-surditate sau diabet sau surditate fără alte semne neurologice.

Un sindrom transmis matern cu scădere de forță musculară, ataxie și retinită pigmentară este asociat cu o mutație punctuală a *mt* ADN, care este neobișnuită prin faptul că este situată într-o genă codificatoare pentru proteine (subunitatea 6 ATP-ază) mai degrabă decât într-o genă *t* ARN. Sindromul Leigh, definit ca un sindrom de disfuncție a trunchiului cerebral recidivant și progresiv cu patologie caracteristică, este cel mai sever fenotip al acestui defect genetic în care există o mutație la perechea de bază 8344.

### Diagnostic

Diagnosticul diferențial al sindroamelor de encefalomiopatie mitocondrială este bogat mai ales pentru cele cu implicare a sistemului nervos central. Aceste diagnostice ar trebui luate în



considerație la copiii și adulții cu boli ale sistemului nervos central de origine neclară și cu afectări multisistemice. În afară de fenotipurile clare ca oftalmoplegia externă progresivă, MERRF, MELAS și sindromul Leigh, combinațiile de ataxie, demență și epilepsie împreună cu trăsături ca statura scundă și surditatea sunt sugestive pentru bolile mitocondriale. În sindroamele posibil encefalomiopatie este logic să se facă examenul *mt* ADN din sânge, ca metodă simplă și neinvazivă. La majoritatea pacienților simptomatici cu mutații la perechile de bază 3243 și 8344, acestea sunt detectabile în sânge, deși detectarea în mușchi este mai sigură pentru că aici modificările sunt mai constante. Dacă analizele sunt negative, analiza histochimică a mușchiului biopsiat este cea mai folositoare investigație. În afară de fibrele roșii rugoase, există dovezi de deficite focale de citocrom-oxidază detectabile histochimic. Totuși, fibrele roșii rugoase nu sunt prezente în mușchii tuturor pacienților cu atingerea predominantă a sistemului nervos central. Pe de altă parte, fibrele roșii rugoase se pot observa într-un mic procent (< 3%) la subiecții normali în vârstă sau în alte boli musculare, inclusiv în distrofiile musculare și în polimiozite.

O creștere a concentrației lactice în sânge și LCR, mai ales după eforturi fizice, este obișnuită în encefalomiopatia mitocondrială, dar nu este prezentă întotdeauna, parțial din cauza dificultății pacienților în a efectua eforturi fizice consistente. CK plasmatică este deseori normală sau numai puțin crescută iar EMG poate fi normală în encefalopatii. În astfel de cazuri, examenele CT sau RMN pot arăta o serie de anomalii incluzând hipodensități multifocale, atrofii cerebrale sau cerebeloase sau calcificări ale ganglionilor bazali. Astfel de anomalii sunt mai frecvente în sindromul MELAS. Implicări mai vaste pot fi constatate la ECG, ecocardiografii precum și prin investigații renale, endocrine și hepatice.

## Prognostic

Prognosticul este determinat de vârsta de debut și de gradul de afectare a sistemului nervos central. Prognosticul este mai prost la pacienții cu acidoză lactică infantilă care nu pot supraviețui mult timp și la encefalopatiile tip MELAS care apar în copilărie. La cazurile cu oftalmoplegie externă progresivă izolată, tulburările pot fi minime iar speranța de viață este normală. Când oftalmoplegia externă progresivă este asociată cu retinopatie, trebuie efectuat anual un examen ECG pentru decelarea aritmiilor care, dacă apar, necesită implant de *pace-maker*. Pacienții cu scădere de forță musculară la efort sunt extrem de susceptibili la acidoza lactică precipitată de efort, alcool, infecții intercurrente; precauții în aceste direcții ar trebui să fie luate de toți subiecții cu tulburări ale lanțului respirator. Sunt uneori necesare perfuzii lente cu soluții bicarbonatate. În general, tratamentul acestor afecțiuni este dezamăgitor. Steroizii sau unii cofactori ai lanțului respirator, cum ar fi ubiquinona, menandiona și acidul ascorbic deși subiecte de încurajare pentru bolnavi și vânzări în farmacii, nu au demonstrat efecte convingătoare cu îmbunătățirea stării pe termen lung. Disfuncția lanțului respirator poate să se asocieze cu deficitul secundar de carnitină; aportul suplimentar de carnitină ameliorează simptomele musculare ale acestor pacienți.

## Bibliografie

- Attardi, G. and Schatz, G. (1988), *Biogenesis of mitochondria*. În: *Annual Review of Cell Biology*, 4, 289-333.  
 Ciafaloni, E., et al. (1992), MELAS: *Clinical features, biochemistry, and molecular genetics*. În: *Annals of Neurology*, 31, 391-8.  
 DiMauro, S., Bonilla, E., Zeviani, M., Nakagawa, M., and De Vivo, D.C. (1985). *Mitochondrial myopathies*. În: *Annals of Neurology*, 17, 521-38.

- Hammans, R.R., Sweeney, M.G., Brockington, M., Morgan-Hughes, J.A., and Harding, A.E. (1991). *Mitochondrial encephalopathies: molecular genetic diagnosis from blood samples*. În: *Lancet*, 337, 1311-13.  
 Hammans, S.R., et al. (1993). *The mitochondrial DNA transfer RNA<sup>Lys</sup>A→G<sup>(8344)</sup> mutation and the syndrome of myoclonic epilepsy with ragged red fibres (MERRF): relationship of clinical phenotype to proportion of mutant mitochondrial DNA*. În: *Brain*, 116, 617-32.  
 Hatefi Y. (1985). *The mitochondrial electron transport and oxidative phosphorylation system*. În: *Annual Review of Biochemistry*, 54, 1015-69.  
 Holt, I.J., Harding, A.E., Cooper, J.M., Schapira, A.H.V., Toscano, A., Clark, J.B. and Morgan-Hughes, J.A. (1989), *Mitochondrial myopathies: Clinical and biochemical factors of 30 patients with major deletions of muscle mitochondrial DNA*. În: *Annals of Neurology*, 29, 600-8.  
 Marsden, C.D., Harding, A.E., Obeso, J.A., and Lu, C-S, (1990), *Progressive myoclonic ataxia (the Ramsay Hunt syndrome)*. În: *Archives of Neurology*, 47, 1121-7.  
 Moraes, C.T., et al. (1989). *Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome*. În: *New England Journal of Medicine*, 320, 1293-9.  
 Munnich, A., et al. (1992). *Clinical aspects of mitochondrial disorders*. În: *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 15, 448-55.  
 Petty, R.K.H., Harding, A.E. and Morgan-Hughes, J.A. (1986). *The clinical features of mitochondrial myopathy*. În: *Brain*, 109, 915-38.  
 Rotig, A., et al. (1990). *Pearson's marrow-pancreas syndrome. A multisystem mitochondrial disorder in infancy*. În: *Journal of Clinical Investigation*, 86, 1601-8.  
 Tatuch, Y., et al. (1992), *Heteroplasmic mtDNA mutation (T→G) at 8993 can cause Leigh disease when the percentage of abnormal mtDNA is high*. În: *American Journal of Human Genetics*, 50, 852-8.  
 Trischler, H.J., et al. (1992), *Mitochondrial myopathy of childhood associated with depletion of mitochondrial DNA*. În: *Neurology*, 42, 209-17.  
 Wallace, D.C. (1992), *Diseases of the mitochondrial DNA*. În: *Annual Review of Biochemistry*, 61, 1175-212.  
 Zeviani, M., et al. (1991). *Maternally inherited myopathy and cardiomyopathy: association with a new mutation in the mitochondrial DNA t-RNA<sup>Lew</sup>(UUR)*. În: *Lancet*, 338, 143-7.  
 Zeviani, M. (1992) *Nucleus-driven mutations of human mitochondrial DNA*. În: *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 15, 456-71.

## 22.10. Piomiozitele tropicale (miozitele tropicale)

D.A. WARRELL

### Definiție

Termenul de polimiozite tropicale ar trebui restrâns la abcese musculare primare care apar în interiorul mușchilor scheletici. Această condiție trebuie diferențiată de abcesele extinse la mușchi fie de la infecții cutanate sau subcutanate fie de la osteomielite sau de la supurații localizate în alte locuri decât în mușchi.

### Distribuție geografică

Miozitele tropicale apar mai ales în Africa tropicală, Malaysia, Tailanda, Indonezia, Oceania, America de Sud, Centrală și Caraibeană. Este des întâlnită în multe țări tropicale constituind 4% din spitalizări în Uganda și 2,2% din internările chirurgicale în spitalele din estul Ecuadorului. În climatele temperate, piomiozitele sunt extrem de rare, dar au fost descrise cazuri, mai



ales în asociere cu imunosupresii, cum ar fi cele din infecția cu HIV, din splenectomii și sindroame Felty.

## Etiologia

*Staphylococcus aureus* este germenele ce mai frecvent găsit în culturile prelevate din aceste abcese. *Streptococcus pyogenes* (în mod obișnuit aparținând grupului A) este responsabil pentru puține cazuri, dar piomiozitele tropicale trebuie diferențiate de miozitele necrozante streptococice (cunoscute și sub denumirile de piomiozite streptococice superacute sau miozite gangrenoase streptococice spontane) care sunt fulminante și mai difuze, având o mortalitate foarte ridicată. Printre alți germeni s-au mai găsit *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli* și specii de *Pseudomonas*. Incidența mare a acestor piomiozite în țările tropicale nu a putut fi explicată. În Africa și America de Sud, boala este mai frecventă la populația indigenă. În cele mai multe comunicări se susține că în 20% din cazuri există antecedente recente traumatice la nivelul mușchilor afectați. S-a sugerat că, prin analogie cu osteomielita, un hematom muscular constituie un cuib pentru înmulțirea unor germeni aflați în fluxul sanguin. Au fost sugerați câțiva factori predispozanți: infecții virale în antecedente apropiate (de exemplu cu arbovirusuri), debilitate generală, infecții cu nematode, mai ales *toxocara*, *Lagochilascaris minor* sau *filaria*. Nu există argumente convingătoare pentru rolul vreunui din factorii de mai sus în apariția piomiozitei, dar anemia cu celule „în seceră” poate fi o cauză predispozantă într-o minoritate a cazurilor. Multe din abcesele asociate cu infecții helmintice nu ar trebui numite piomiozite pentru că ele sunt mai degrabă abcese inter- decât intramusculare. De exemplu, *Dracunculus medinensis* poate determina apariția unor abcese intermusculare profunde, infectate secundar cu *Staphylococcus aureus*.

## Anatomie patologică

Abcesele pot fi mari, de obicei localizate dar septate și sunt situate în mușchii scheletici, profund subfascial. Histologic se constată necroză focală de mușchi cu infiltrate celulare mononucleare și edem inflamator.

## Aspecte clinice

Piomiozitele tropicale pot să apară la orice vârstă, dar incidența cea mai mare se plasează în a doua decadă de viață. Sunt mai frecvente la bărbați. Simptomele de debut constau în durere și împăstare musculară localizată la mușchiul afectat. Orice mușchi scheletic poate fi afectat, dar mai frecvent atinși sunt mușchii trunchiului și ai membrelor inferioare. De obicei există un abces unic dar pot exista abcese multiple în mușchi diferiți. La palpare, într-un stadiu incipient, se constată împăstare nedelimitată cu edem a zonei supraiacente. Mai târziu se constituie o tumefacție, o formațiune proeminentă localizată, foarte sensibilă și caldă. Se poate observa roșeața și edemul pielii supraiacente care nu este însă primar implicată. Umflătura este nonfluctuantă și nu există limfadenopatie locală. Simptomele și semnele apar în câteva zile. Leucocitoza poate să nu existe. Eosinofilia este frecvent semnalată, dar ea există în mod obișnuit la populația în cauză. În ciuda unor distrugerii musculare considerabile la nivelul abcesului, enzimele musculare serice pot să nu fie crescute dar în unele cazuri poate să

existe mioglobinemie, mioglobinurie și insuficiență renală acută. Complicațiile sunt rare și pot include extensia infecției de la nivelul mușchiului afectat la structuri vecine, cum ar fi articulațiile cu apariția artritelor septice, cavitatea pleurală cu apariția empiemului pleural sau diseminările hematogene la valvele inimii. Mortalitatea pentru cazurile spitalizate este mai mică de 1,5%.

## Diagnostic

Diagnosticul diferențial se face cu colecțiile purulente din alte țesuturi sau organe, cu hematoamele musculare, cu rupturile musculare, cu tumorile intens vascularizate sau necrotice ale mușchilor sau ale țesutului conjunctiv din mușchi (cum ar fi rhabdomiosarcomul) și cu edemele alergice sau inflamatorii musculare legate de migrarea unor helminți ca *Loa loa*, *Gnathostoma*, *Paragonimus* sau *Sparganum*. *Staphylococcus aureus* apare de obicei în culturile însămânțate cu puroiul din leziune dar hemoculturile sunt pozitive la mai puțin de 5% din cazuri. Examenul cu ultrasunete sau CT sunt utile pentru localizarea abceselor și pentru ghidarea acelor folosite în aspirații făcute în scop diagnostic sau chiar terapeutic.

## Tratament

Se face explorare chirurgicală largă cu debridări și drenaje. Deoarece cavitatea abceselor este deseori septată, aspirația prin ac este inefficientă. Tratamentul parenteral cu antibiotice de tipul penicilinei rezistente la  $\beta$ -lactamoză (flucloxacilină) trebuie început imediat, iar dacă agentul microbian este un streptococ din grupul A, antibioticul de elecție este benzil-penicilina.

## Bibliografie

- Anand, S.V. and Evans, K.T. (1964). *Pyomyositis*. În: *British Journal of Surgery*, **51**, 917-20.
- Chiedozi, L.C. (1979). *Pyomyositis: review of 205 cases in 112 patients*. În: *American Journal of Surgery*, **137**, 255-9.
- Echeverria, P. and Vaughan, M.C. (1975). 'Tropical myositis', *A diagnostic problem in temperate climates*. În: *American Journal of Diseases of Childhood*, **129**, 856-7.
- Fanney, D., Thomas, L.C., and Schwarty, E. (1982). *An outbreak of pyomyositis in a large refugee camp in Thailand*. În: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **31**, 131-5.
- Gibson, R.K., Rosenthal, S.J., and Lukert, B.P. (1984). *Pyomyositis: increasing recognition in temperate climates*. În: *American Journal of Medicine*, **77**, 768-72.
- Horn, C.V. and Master, S. (1968). *Pyomyositis tropicans in Uganda*. În: *East African Medical Journal*, **45**, 463-71.
- Kerrigan, K.R. and Nelson, S.J. (1992). *Tropical pyomyositis in eastern Ecuador*. În: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **86**, 90-1.
- Levin, M.J., Gardner, P., and Waldvoper, F.A. (1971). 'Tropical' *pyomyositis. An unusual infection due to Staphylococcus aureus*. În: *New England Journal of Medicine*, **284**, 196-8.
- Marcus, R.T. and Foster, W.D. (1986). *Observations on the clinical features, aetiology and geographical distribution of pyomyositis in East Africa*. În: *East African Medical Journal*, **45**, 167-76.
- Smith, P.G., Pike, M.C., Taylor, E., and Taylor, J.F. (1978). *The epidemiology of tropical myositis in the Mengo districts of Uganda*. În: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **72**, 46-53.
- Traquair, R.N. (1947). *Pyomyositis*. În: *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **50**, 81-9.







# Index

## A

Abcese intracraniene 319  
Abcesul epidural 101  
Acidoza lactică infantilă 424  
Adenoamele hipofizare 263  
Adrenoleucodistrofia 221  
Afazia – generalități 45  
Afazia; tulburări corelate 50  
Afecțiuni autonome (clasificare) 87  
Afecțiuni prionice 196  
Afecțiuni prionice ereditare 199  
Afecțiuni vasculare medulare 100  
Agenezia corpului calos 357  
Agenezia de sacrum 361  
Agnozia vizuală 54  
Agresiuni electrice 377  
Agresiuni prin radiații 377  
AIT (investigații) 169  
Alcoolism (leziuni fetale determinate de) 356  
*Alfa* - talasemia și retardul mental 353  
*Amaurosis fugax* (cauze) 167  
Ambliopia prin alcool și tutun 376  
Amiotrofia nevralgică 114  
Amnezia globală tranzitorie 167  
Amnezii 55  
Aneuploidiile cromozomului sexual (aspecte neurologice) 353  
Aneurisme saculare intracraniene (asocieri morbide) 180,181  
Aneurisme tip Charcot-Buchard 178  
Angiografia cerebrală 18  
Angiografia cerebrală în rezonanță magnetică (ARM) 17  
Angiografia spinală 23  
Anoxia (tulburări neurologice) 370  
Anoxia cerebrală 233  
Anticorpi antifosfolipidici 380  
Apertura toracică (sindromul de) 334  
Apraxia 51  
Apraxia congenitală 368  
Apraxia de îmbrăcare 54  
Apraxia oculomotorie congenitală 358  
Arahnoidita spinală 101  
Arteriopatii determinante pentru ischemia/infarctul cerebral 167  
Arterita cu celule gigante 258  
Artrita reumatoidă (complicații neurologice) 381  
Astrocitomul 261  
Atacurile de cădere (*drop attacks*) 167  
Atacurile ischemice tranzitorii (AIT) 165  
Ataxia Friedreich 204  
Ataxia Marie-Foix-Alajouanine 205  
Ataxia telangiectazică Louis-Bar 209, 235  
Ataxiile ereditare 204  
Ateromul 164  
Atrofia cerebeloasă tardivă Marie 205  
Atrofia multisistemică 232  
Atrofia olivopontocerebeloasă 232  
Atrofia optică Leber 69, 210  
Atrofia palidală progresivă 235

Atrofie Sudeck 155  
Audiometria verbală 73  
Autismul infantil 351

## B

Biopsia musculară 393  
Blefarospasmul 246  
Blissymbolics 368  
Boala Addison (tulburări neurologice) 372  
Boala Alzheimer 190  
Boala Bassen-Kornzweig 207  
Boala Binswanger 178  
Boala Canavan 207  
Boala Charcot-Marie-Tooth 345  
Boala Cori-Forbes (glicogenoza tip III) 418  
Boala Creutzfeldt-Jakob 199  
Boala cu corpi Lafora 209, 241  
Boala cu corpi Lewy 223  
Boala de decompresiune 377  
Boala Dejerine-Sottas 345  
Boala Devic 214  
Boala Fabry 207  
Boala Gaucher 205  
Boala Hallervorden-Spatz 235  
Boala Jansky-Bielschowsky 206  
Boala Kufs 206  
Boala Kugelberg-Welander 328  
Boala kuru 201  
Boala Little 366  
Boala Machado-Joseph 205  
Boala Marchiafava-Bignami 375  
Boala McArdle (glicogenoza tip V) 418  
Boala Ménière 79  
Boala Niemann-Pick 205  
Boala Parkinson 223  
Boala Pelizaeus-Merzbacher 207, 235  
Boala Pick 193  
Boala Refsum 345  
Boala Sandhoff 206  
Boala Santavuori 206  
Boala Schilder 220  
Boala Seitelberger 210  
Boala Spielmeyer-Vogt 206  
Boala Tangier 207  
Boala Tarui (glicogenoza tip VII) 418  
Boala Unverricht-Lundborg 241  
Boala von Hippel-Lindau 208  
Boala Werdnig-Hoffmann 209, 328  
Boala Wilson 234  
Boli cerebrovasculare (definiții, epidemiologie) 163  
Boli transmise genetic 204  
Bolile demielinizante ale sistemului nervos central 212  
Bolile musculare (diagnostic biochimic) 391  
Bolile musculare (generalități) 390  
Bolile neuronului motor (clasificare) 326  
Bolile Pick și Alzheimer (diagnostic diferențial) 195  
Borelioza Lyme 343  
Bulbul rahidian; sindroame bulbare 59



**C**

Calcificările ganglionilor bazali 233  
 Capsula internă 59  
 Carcinoamele (complicații neurologice) 384  
 Carnitină (deficiența de) 419  
 Carnitin-palmitil transferaza (deficiența de) 419  
 Căile vizuale (generalități) 65  
 Cefaleea „acută” 256  
 Cefaleea „în ciorchine” 255  
 Cefaleea cervicogenă 258  
 Cefaleea hipnică 258  
 Cefaleea posttraumatică (sindromul posttraumatic) 257  
 Cefaleea simptomatică 256  
 Cefaleea tensională 255  
 „Central core disease” 400  
 Cerebelul; corelații anatomoclinice 60  
 Chiasma optică: leziuni 69  
 Chirurgia endovasculară în canalul spinal 23  
 Chistul arahnoidian 361  
 Chisturile coloide 263  
 Cisternografia radioizotopică 21  
 Clasificarea și localizarea sindroamelor afazice 49  
 Coada de cal (leziuni ale) 116  
 Coastă cervicală (sindromul de) 114  
 Colesteatomul 264  
 Coma (diagnosticul diferențial) 143  
 Coma (diagnosticul pozitiv) 141  
 Coma hepatică acută (tulburări neurologice) 371  
 Complicațiile neurologice ale tratamentelor anticanceroase 386  
 Compresia medulară 98  
 Cordonul 264  
 Coreea Huntington 239  
 Coreea Sydenham 239  
 Coreoatetoză distonică paroxistică 248  
 Coreoatetoză paroxistică kinesiogenică 248  
 Corpii Hirano 190  
 Cortexul vizual 71  
 Crampa distonică a scriitorului 246  
 Craniofaringiomul 263  
 Craniosinostoza 360

**D**

Deficiența de acid maltazic (glicogenoză tip II) 418  
 Deficite neurologice focale-tumorale 266  
 Deficitul izolat de vitamină E 207  
 Degenerarea cerebeloasă alcoolică 375  
 Degenerescenta corticobazală 233  
 Degenerescenta palidolusiană 235  
 Degenerescenta palidopiramidală 235  
 Degenerescenta striatonigrală 232  
 Demența (cauze) 184  
 Demența (diagnostic diferențial) 184, 185  
 Demența (evaluare) 186  
 Demența (generalități) 183  
 Demența alcoolică 375  
 Demența multiinfarct 178  
 Demențe tratabile 188  
 Demielinizarea (neuropatologie) 212  
 Demielinizarea (proces imun) 212  
 Dermatomiozite 406  
 Dezvoltarea creierului și malformațiile 349  
 Diabetul zaharat (tulburări neurologice) 372  
 Disautonomia familială Riley-Day 346

Disfonia spasmodică 248  
 Diskineziile 236  
 Dismagneziemii (tulburări neurologice) 373  
 Displazia optic - septală 357  
 Dispraxia de articulare 368  
 Distonia - parkinsonism cu răspuns la levodopa 245  
 Distonia idiopatică 244  
 Distonia oromandibulară 246  
 Distonia paroxistică 248  
 Distonii (generalități) 244  
 Distonii de torsione (cauze) 238  
 Distrofia miotonica 402  
 Distrofia musculară a copilului cu transmitere autosomal recesivă 397  
 Distrofia musculară benignă X - legată Becker 396  
 Distrofia musculară congenitală 397  
 Distrofia musculară facioscapulohumerală 397  
 Distrofia musculară forma centurilor 397  
 Distrofia musculară forma distală (tip Welander) 398  
 Distrofia musculară forma oculară și oculofaringiană 398  
 Distrofia musculară severă X - legată Duchenne 395  
 Distrofia musculară X - legată Emery-Dreifuss 396  
 Distrofia musculară X - legată scapuloperonieră 396  
 Distrofia simpatică reflexă și cauzalgia 155  
 Distrofiile musculare (clasificare) 394  
 Distrofiile musculare (tratament) 398  
 Distrofiile musculare și cercetări pe embrioni 396  
 Distrofiile musculare și detectarea purtătorilor sănătoși 396  
 Distrofiile musculare și diagnosticul prenatal 396  
 Distrofiile musculare și genetica moleculară 396  
 Dominanța cerebrală; asimetria funcțiilor cerebrale 44  
 Dopamin β - hidroxilaza (deficiența de) 92  
 Durerea (aspecte și măsuri psihologice) 157, 161  
 Durerea (căile centrale și controlul lor) 152  
 Durerea (factori psihiatrici) 157  
 Durerea (neurotransmițători și neuromodulatori segmentari) 151  
 Durerea (substratul anatomic spinal și controlul său) 150  
 Durerea cronică (reabilitare) 162  
 Durerea cronică (tratamentul medical și chirurgical) 158  
 Durerea de cap (generalități) 251  
 Durerea facială atipică 257  
 Durerea în leziunile sistemului nervos central 156  
 Durerea în neuropatia periferică 153  
 Durerea neuropatică (cauze și caracteristici) 150, 153  
 Durerea nociceptivă 149  
 Durerea nociceptivă și neuropatică (definiții) 149  
 Durerea referită 151  
 Durerea viscerală 151

**E**

Echilibrul acidobazic (tulburări neurologice ale dezechilibrului) 374  
 Edemul papilar (cauze și caracteristici) 68  
 Electrocochleografia 74  
 Electroencefalografia 25, 129  
 Electromiografia clinică (EMG) 37  
 Embolia cerebrală (surse cardiace) 166  
 Encefalita acută virală (manifestări clinice) 303  
 Encefalita japoneză B (anatomie patologică) 303  
 Encefalită cu herpes simplex (anatomie patologică) 302  
 Encefalocelul 360  
 Encefalomiелita acută diseminată 213  
 Encefalomiелita postinfecțioasă (anatomie patologică) 303  
 Encefalomiopatii mitocondriale (MELAS) 425



Encefalomiopatii mitocondriale (MERRF) 425  
 Encefalopatia hepatică cronică 371  
 Encefalopatia necrozantă subacută (Leigh) 210  
 Encefalopatia posttraumatică 283  
 Encefalopatia spongiformă bovină 200  
 Encefalopatii mioclonice 241  
 Ependimomul 262  
 Epilepsia parțială continuă 242  
 Epilepsiile (cauze) 125, 267, 283  
 Epilepsiile (clasificarea tipurilor de crize) 120  
 Epilepsiile (complicații, aspecte sociale) 135  
 Epilepsiile (definiție) 119  
 Epilepsiile (descrierea tipurilor de crize) 121  
 Epilepsiile (diagnostic diferențial) 128  
 Epilepsiile (droguri de elecție în funcție de tipul crizelor) 132  
 Epilepsiile (epidemiologie) 120  
 Epilepsiile (factori declanșatori ai crizelor) 128  
 Epilepsiile (investigații) 129  
 Epilepsiile (prognostic) 134  
 Epilepsiile (tratament) 130, 134  
 Epilepsiile mioclonice 242

## F

Fluorografia digitală 18  
 Funcția auditivă; testare 72  
 Funcția autonomă; testare 88  
 Funcția vestibulară; testare 77  
 Furtul subclavian 168

## G

G.C.S. (Scala Glasgow pentru evaluarea comei) 142  
 Ganglioneuromul și gangliogliomul 264  
 Ganglionii bazali; corelații anatomoclinice 62  
 Glicoliză (defectele distale ale) 419  
 Glomusul jugular (tumori de) 264  
 Granulomatoza Wegener (complicații neurologice) 383

## H

Hemangioblastomul 264  
 Hematomul intracranian traumatic 278, 283  
 Hemibalismul (hemicoreea) 241  
 Hemopatii determinante pentru ischemia/infarctul cerebral 167  
 Hemoragia epidurală 101  
 Hemoragia intracraniană spontană (cauze) 179  
 Hemoragia intracraniană spontană (tratament) 179  
 Hemoragia intracraniană spontană 178  
 Hemoragia subarahnoidiană spontană 179  
 Hemoragia subarahnoidiană (tratament) 181  
 Hexozaminidază (deficiența de) 328  
 Hidranencefalia 358  
 Hidrocefalia 358  
 Hidrocefalia, șunturi și complicații 359  
 Hipercalcemia (tulburări neurologice) 373  
 Hipernatriemia (tulburări neurologice) 373  
 Hiperparatiroidismul primar (miopatia din) 421  
 Hipersomniile 140  
 Hipertensiunea intracraniană benignă 273  
 Hipertermia malignă 377, 422  
 Hipocalcemia (tulburări neurologice) 373  
 Hipoglicemia (tulburări neurologice) 370  
 Hiponatriemia (tulburări neurologice) 373  
 Hipotensiunea ortostatică 91  
 Hipotermia 377

Hipotonia congenitală benignă 400  
 HIV-1 (infecția cu) 312  
 HIV-1 (manifestări neurologice în infecția cu) 312, 343  
 HIV-1 (manifestări neurologice în infecția la copil) 318  
 Holoprosencefalia 356

## I

Ictusurile cu agregare familială (cauze) 165  
 Imagistica circulației cerebrale 170  
 Inervația motorie radiculară 111  
 Inervația senzitivă (nervi periferici) 112, 113  
 Inervația senzitivă (radiculară) 112, 113  
 Infarctele cerebrale (cauze de deteriorare neurologică după ictus) 177  
 Infarctele cerebrale (complicații) 176  
 Infarctele cerebrale 171  
 Infecții congenitale 355  
 Infecțiile virale ale sistemului nervos central (diagnostic) 305  
 Infecțiile virale ale sistemului nervos central (tratament) 308  
 Infecțiile virale ale sistemului nervos central (generalități) 300  
 Insuficiența autonomă (teste clinice) 89  
 Insuficiența autonomă primară 90  
 Insuficiența renală (tulburări neurologice) 371  
 Insuficiența respiratorie (cauze neurologice) 95  
 Insuficiența respiratorie (tulburări neurologice) 371  
 Insuficiența ventilatorie periferică 96  
 Ishihara - planșe pseudoizocromatice 51

## L

Lathirismul 330  
 LCR în meningite (modificări ale) 43  
 Leucemii (complicații neurologice) 385  
 Leucodistrofii 206  
 Leucoencefalopatia multifocală progresivă 310  
 Leziuni cerebrale traumatice (evaluare) 279  
 Leziuni medulare nontraumatice 109  
 Leziuni medulo-spinale; tratamentul tulburărilor de micțiuni 106  
 Leziuni neoplazice infiltrative de plex brahial 385  
 Leziuni radiculare (cauze) 111  
 Leziuni spinale; tratament 104  
 Leziuni subcorticale: capsulare și de trunchi cerebral 59  
 Limfomul (complicații neurologice) 383  
 Limfomul cerebral 264  
 Lisencefalia 357  
 Lobul frontal (leziuni ale) 55  
 Lobul occipital 71  
 Localizarea leziunilor cerebrale și tulburări comportamentale 45  
 Lupusul eritematos sistemic (complicații neurologice) 379

## M

Malformații arteriovenoase 181  
 Malformații arteriovenoase spinale 102  
 Malformațiile Chiari 357  
 Măduva spinării (anatomie) 97  
 Meduloblastomul 262  
 Megaencefalia 358  
 Memoria și categorii de memorie 55, 56  
 Memoria topografică; dezorientarea topografică 53  
 Meningiomul 262  
 Meningita acută virală (manifestări clinice) 303  
 Meningita purulentă recurentă 292



Meningita tuberculoasă 295  
 Meningite aseptice (cauze) 306  
 Meningite bacteriene (tratament empiric și specific) 293, 294  
 Meningite și meningoencefalomielite virale (diagnostic virusologic) 307  
 Meningitele bacteriene (tratament) 292  
 Meningitele bacteriene 285  
 Metastazele intracraniene 264  
 Mezencefalul; sindroame mezencefalice 59  
 Miastenia congenitală/ereditară 415  
 Miastenia gravis 410  
 Miastenia și bolile tiroidiene 420  
 Microcefalia 360  
 Mielinizarea (relațiile cu țesutul glial) 212  
 Mielinoliza centrală pontină 220, 375  
 Mielita 101, 214  
 Mielita transversă 214  
 Mielografia 22  
 Mielografia asistată de calculator (CAM) 22  
 Mielomul multiplu (complicații neurologice) 385  
 Mielopatia cervicală spondilozică 117  
 Mielopatia de iradiere 101  
 Migrena 252  
 Mini examinarea stării mintale 188  
 Mioadenilat deaminaza (deficiență de) 419  
 Mioclonusul esențial benign 242  
 Mioclonii (cauze) 238  
 Mioclonii spinale 242  
 Miocloniile palatale 242  
 Mioclonusul postanoxic 241  
 Mioglobinuria 422  
 Miopatia alcoolicilor 376  
 Miopatia centronucleară sau miotubulară 400  
 Miopatia din acromegalie 420  
 Miopatia din boala Addison 420  
 Miopatia din deficiență de vitamină E 421  
 Miopatia din excesul de ACTH 420  
 Miopatia din excesul de glucocorticoizi 420  
 Miopatia din hipopituitarism 420  
 Miopatia din hipotiroidism 420  
 Miopatia din tireotoxicoză 419  
 Miopatia ischemică 421  
 Miopatia McLeod 396  
 Miopatia nemalinică 400  
 Miopatii (alte) 410  
 Miopatii congenitale rare 400  
 Miopatii medicamentoase 421  
 Miopatii metabolice primare 416  
 Miopatii mitocondriale 423  
 Miotonia condrodistrofică 403  
 Miotonia congenita 401  
 Miotonii (diagnostic) 403  
 Miotonii (tratament) 403  
 Miozita cu incluzii corpusculare 408  
 Miozita granulomatoasă 408  
 Miozita infantilă 408  
 Miozita nodulară localizată 408  
 Miozita osificantă progresivă 409  
 Miozite bacteriene 405  
 Miozite din infecții cu protozoare 406  
 Miozite fungice 406  
 Miozite parazitare 405  
 Miozite virale 404  
 Miozitele din bolile de collagen, sindromul Sjögren și sarcoidoză 406

Mixedemul (tulburări neurologice) 372  
 Moartea cerebrală și starea vegetativă 144  
 Mucopolizaharidozele (Hurler, Sanfilippo) 210  
 Mușchiul voluntar (anatomie și fiziologie) 388

## N

Narcolepsia 138  
 Neglijarea vizuo-spațială unilaterală 53  
 Nervii oculomotori (III, IV, VI) 81  
 Nervul axilar (C<sub>5-6</sub>) 335  
 Nervul cranian acustico-vestibular (VIII) 72  
 Nervul cubital (C<sub>7-8</sub> T<sub>1</sub>) 336  
 Nervul cutanat lateral al coapsei (L<sub>2-3</sub>) 338  
 Nervul facial (VII) 83  
 Nervul femural (L<sub>2-4</sub>) 338  
 Nervul frenic (C<sub>2-4</sub>) 333  
 Nervul glosfaringian (IX) 84  
 Nervul hipoglos (XII) 85  
 Nervul median (C<sub>6-8</sub> T<sub>1</sub>) 335  
 Nervul musculocutanat (C<sub>5-6</sub>) 335  
 Nervul mușchiului dințat anterior (C<sub>5-7</sub>) 333  
 Nervul obturator (L<sub>2-4</sub>) 338  
 Nervul olfactiv (I) 80  
 Nervul optic (II): leziuni 28, 66, 214  
 Nervul radial (C<sub>5-8</sub>) 334  
 Nervul sciatic (L<sub>4-5</sub> S<sub>1-3</sub>) 338  
 Nervul spinal accesoriu (XI) 85  
 Nervul sural (L<sub>5</sub> S<sub>1-2</sub>) 339  
 Nervul trigemen (V) 81  
 Nervul vag (X) 84  
 Neuroacantocitoza 241  
 Neurofibromatoza von Recklinghausen 207  
 Neurolipidozele 205  
 Neuromiastenia epidemică 311  
 Neuromiotonia dobândită 415  
 Neuromiozita 408  
 Neuronopatia bulbospinală X- legată 209, 328  
 Neuronopatia motorie focală sau segmentară 329  
 Neuronul motor central 57  
 Neuronul motor periferic 57  
 Neuropatia alcoolică 342, 375  
 Neuropatia Beri-Beri 342  
 Neuropatia diabetică 339  
 Neuropatia din acromegalie 340  
 Neuropatia din amiloidoză 340  
 Neuropatia din boli metabolice diverse 340  
 Neuropatia din boli severe 340  
 Neuropatia din colagenoze 344  
 Neuropatia din deficiența de acid pantotenic 342  
 Neuropatia din deficiența de piridoxină 342  
 Neuropatia din deficiența de vitamină B<sub>12</sub> 342  
 Neuropatia din difterie 344  
 Neuropatia din mixedem 340  
 Neuropatia din paraproteinemii 344  
 Neuropatia din porfirii 344  
 Neuropatia din sarcoidoză 343  
 Neuropatia idiopatică 346  
 Neuropatia neoplazică și paraneoplazică 344  
 Neuropatia și neuronopatia motorie multifocală 329  
 Neuropatia uremică 340  
 Neuropatii ereditare (alte) 346  
 Neuropatii ereditare senzitive 346  
 Neuropatii medicamentoase 341  
 Neuropatii periferice 331  
 Neuropatii toxice cu substanțe industriale și din mediu 341



Nevralgia amiotrofică 334  
 Nevralgia trigeminală 82  
 Nevrita optică 28, 214  
 Nistagmusul 74

## O

Oftalmoplegia externă progresivă 425  
 Oftalmoplegia Graves 419  
 Oligodendrogliomul 262  
 Osteodistrofia de dializă (miopatia din) 421  
 Osteodistrofia renală (miopatia din) 421  
 Osteomalacia (miopatia din) 420  
 Oxidarea  $\beta$  (tulburări) 419

## P

Pachigiria 357  
 Pacientul afazic (examinare) 48  
 Panencefalita sclerozantă subacută 310  
 Panencefalită rubeolică progresivă 311  
 Papilomul de plex coroid 263  
 Paralizia Bell 83  
 Paralizia bulbară ereditară (Sindromul Brown-Violetto-van Laere) 329  
 Paralizia Erb-Duchenne 111  
 Paralizia Klumpke 111  
 Paralizia pseudobulbară 58, 368  
 Paralizia supranucleară progresivă 230  
 Paralizii periodice în tireotoxicoză 419  
 Paraliziile cerebrale (tratament) 367  
 Paraliziile cerebrale 364  
 Paraliziile cerebrale diskinetice 366  
 Paraliziile periodice 421  
 Paramiotonia 403  
 Paraplegia spastică ereditară 205  
 Paraplegia spastică familială „pură” autosomal dominantă 329  
 Paraplegii nontraumatice 98  
 Parkinsonism - demență (asociere) 224  
 Percepția corporală (tulburări ale) 54  
 PET 21, 130  
 Piomiozite tropicale 426  
 Plexul brahial 333  
 Plexul lombosacrat 337  
 Pneumoencefalografia 21  
 Poliarterita nodoasă (complicații neurologice) 380  
 Polimiozita eosinofilică 408  
 Polimiozite 406  
 Polineuropatia amiloidozică familială 345  
 Poliomiilita paralică (manifestări clinice) 303  
 Potențiale evocate (generalități) 27  
 Potențialul evocat auditiv (PEA) 32, 73  
 Potențialul evocat somatosenzorial (PES) 30  
 Potențialul evocat vizual (PEV) 28  
 Prevenirea ictusului cerebral 182  
 Prionii (natura lor) 196  
 Prosopagnozia 54  
 Proteina precursoră a amiloidului (PPA) 191  
 Protruziile discale 114  
 Puncția lombară (PL) 41  
 Puntea; sindroame pontine 59  
 Pupila; anomalii pupilare 81  
 Purpura trombotică trombocitopenică 380

## R

Radiația optică 71  
 Radiografii simple ale coloanei vertebrale 22, 104  
 Radiografii simple de craniu 11  
 Rădăcinile nervilor spinali (anatomie) 110  
 Reflexul stapedian 73  
 Reflexul trigeminovascular 251  
 Respirația: mecanisme nervoase de control 93  
 Respirația: tulburări centrale 94  
 Retardul mental 350  
 Rezonanța magnetică nucleară (RMN) craniocerebrală 13  
 Rezonanța magnetică nucleară (RMN) medulo-spinală 23  
 Rezonanța magnetică nucleară funcțională (RMNf) 17

## S

Sarcoidoza (complicații neurologice) 382  
 Schwannomul 262  
 Scintigrafia cerebrală radioizotopică 20  
 Scintigrafia vertebrală radioizotopică 22  
 Sclerodermia (complicații neurologice) 380  
 Scleroza combinată subacută a măduvei spinării 99  
 Scleroza laterală amiotrofică 326  
 Scleroza laterală primară 329  
 Scleroza multiplă 214  
 Scleroza tuberoasă Bourneville 208  
 Sialidoza 209  
 SIDA (boli cerebrovasculare în) 318  
 SIDA (boli infecțioase în) 316  
 SIDA (manifestări neurologice) 314  
 SIDA (toxicitatea medicamentoasă în) 318  
 SIDA (tumorile sistemului nervos în) 317  
 Sifilisul nervos 322  
 Sincopa (cauze) 136  
 Sincopa (diagnostic) 138  
 Sincopa (generalități) 135  
 Sincopa (tratament) 138  
 Sindroame dismielinizante 220  
 Sindroame rigido - akinetice la copil 233  
 Sindroame rigido - axinetice la adult (cauze) 223  
 Sindromul „cri du chat” (5p<sup>-</sup>) 353  
 Sindromul Aicardi 355  
 Sindromul Alpers-Huttenlocher 210  
 Sindromul Angelmann 353  
 Sindromul Balint 53  
 Sindromul Behçet (complicații neurologice) 382  
 Sindromul Brown-Séquard 98, 105  
 Sindromul Cockayne 210, 355  
 Sindromul Coffin-Lowry 355  
 Sindromul Conn și paraliziile periodice 420  
 Sindromul copilului moale 400  
 Sindromul Crow-Fukase 347  
 Sindromul Cushing (tulburări neurologice) 372  
 Sindromul Dandy-Walker 358  
 Sindromul de hipertensiune intracraniană 266  
 Sindromul De Lange 354  
 Sindromul de neuron motor postiradiere 329  
 Sindromul Down (trisomia 21) 352  
 Sindromul Duane 358  
 Sindromul Ekbom (al picioarelor neliniștite) 409  
 Sindromul Gerstmann 51  
 Sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker 199  
 Sindromul Gilles de la Tourette 243



Sindromul Guillain-Barré 342  
 Sindromul Joubert 357  
 Sindromul Kearns-Sayre 425  
 Sindromul Kleine-Levin 140  
 Sindromul Klippel-Feil 361  
 Sindromul Lennox-Gastaut 124  
 Sindromul Lesch-Nyhan 210, 236  
 Sindromul Menkes 210  
 Sindromul miastenic Eaton-Lambert 414  
 Sindromul Miller-Fisher 343  
 Sindromul Moebius 358  
 Sindromul omului țeapăn (stiff-man) 410  
 Sindromul Pancoast 334  
 Sindromul Pickwick 140  
 Sindromul POEMS 347  
 Sindromul postpoliomielitice 329  
 Sindromul Prader-Willi 354  
 Sindromul pseudo-Hurler 206  
 Sindromul Ramsay-Hunt 84  
 Sindromul Reye 309  
 Sindromul Rubinstein-Taybi 354  
 Sindromul Shy-Drager 232  
 Sindromul Sjögren (complicații neurologice) 382  
 Sindromul Smith-Lemli-Opitz 355  
 Sindromul Sotos 355  
 Sindromul Strachan 342  
 Sindromul Sturge-Weber 361  
 Sindromul tibial anterior 409  
 Sindromul Vogt-Koyanagi-Harada 311  
 Sindromul Wernicke-Korsakoff 374  
 Sindromul West 124  
 Sindromul Williams 355  
 Sindromul X - fragil 354  
 Sindromul Zellweger 355  
 Siringomielia 100  
 Siringomielia posttraumatică 109  
 Sistemul auditiv 72  
 Sistemul motor 57  
 Sistemul nervos autonom (anatomie și fiziologie) 85  
 Sistemul senzitiv 58  
 Sistemul vestibular 74  
 Spasmul hemifacial 84, 243  
 Spasticitatea 108  
 SPECT 20, 130  
 Spina bifida 361  
 Spina bifida oculta (disrafismul spinal) 364  
 Spondiloză vertebrală 114  
 Starea vegetativă persistentă 147  
 Status epilepticus 133  
 Stenoza apeductală 360  
 Stimularea magnetică cerebrală 34  
 Sughițul 96  
 Sufluri arteriale cervicale (cauze) 168

## Ș

Șocul caloric 377

## T

Talamusul; corelații anatomoclinice 62  
 Temporo - mandibulară (durerea) 257  
 Teratogeni 356  
 Testul Token 48  
 Testul Wada 46  
 Ticurile (cauze) 238  
 Tireotxicoza (tulburări neurologice) 373  
 Tomografia axială computerizată (CT) craniocerebrală 11  
 Tomografia axială-computerizată (CT) medulospinală 22  
 Torticolisul spasmodic 245  
 Tractul optic 71  
 Tratamentul atacurilor ischemice tranzitorii 170  
 Tratamentul endovascular asupra vaselor cerebrale 19  
 Tratamentul infarctelor cerebrale 177  
 Traumatisme craniocerebrale (sechele și tulburări după) 282  
 Traumatisme craniocerebrale 277  
 Traumatisme medulare 102  
 Traumatisme medulare (complicații cardiovasculare) 106  
 Traumatisme medulare (complicații respiratorii) 105  
 Traumatisme medulare (durerea) 109  
 Traumatisme medulare (funcțiile sexuale) 109  
 Traumatisme medulare (îngrijirea escarelor) 108  
 Traumatisme medulare (tulburări vegetative) 106  
 Tremorul esențial benign 237  
 Trisomii (alte) 352  
 Tromboze venoase intracraniene (cauze) 174  
 Tulburări ale percepției vizuo-spațiale 53  
 Tulburări extrapiramidale induse medicamentos 248, 249  
 Tulburări metabolice și carentiale ale sistemului  
     nervos central 370  
 Tulburări specifice de învățare 351  
 Tulburări de vorbire în dezvoltare 368  
 Tumori intracraniene (clasificare) 261  
 Tumori intracraniene (diagnostic diferențial) 268  
 Tumori intracraniene (generalități) 260  
 Tumori intracraniene (prognostic, tratament cronic) 269, 271  
 Tumori intracraniene (tratament) 269  
 Tumoriile glandei pineale 262  
 Tumoriile medulare 101

## U

Ultrasonografia cerebrală 21  
 Unghiul pontocerebelos (tumori ale) 77  
 Uthoff (fenomenul) 69

## V

Vascularizația creierului 163  
 Ventriculografia 21  
 Vertebroplastia 24  
 Vertijul episodic 79













**Planşa I.** Artrite septice ale articulaţiilor interfalangiene la un caz de meningite cu strept. suis (bărbat thailandez de 73 ani).



(a)



(b)

**Planşa II.** Leziuni hemoragice pe faţă (a) şi pe piele (b) la caz de meningită cu strept. suis (bărbat thailandez de 63 ani). (Copyright Prida Phuapradit).



